



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
«ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ (ΒΒΕ)»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (ΜΔΕ)

ΤΙΤΛΟΣ ΜΔΕ:

«Παθοψυχολογικές καταστάσεις και καρκινογένεση»

**ΠΑΣΧΟΥ ΑΘΑΝΑΣΙΑ
ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΛΕΟΝΤΑΡΙΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2021



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
«ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ (ΒΒΕ)»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (ΜΔΕ)

ΤΙΤΛΟΣ ΜΔΕ:

«Παθοψυχολογικές καταστάσεις και καρκινογένεση»

**ΠΑΣΧΟΥ ΑΘΑΝΑΣΙΑ
ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΛΕΟΝΤΑΡΙΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2021

«Η έγκριση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).»

Όνοματεπώνυμο:

Αθανασία Πάσχου

Τίτλος ΜΔΕ:

«Παθοψυχολογικές καταστάσεις και καρκινογένεση»

Ημερομηνία Παρουσίασης :

16 Δεκεμβρίου 2021

Εξεταστική Επιτροπή:

Γεώργιος Λεονταρίτης (Επιβλέπων)

Μαρία Κωνσταντή

Περικλής Παππάς

Η διαδικασία επικυρώνεται από:

Την διευθύντρια του ΠΜΣ ΒΒΕ: Πατρώνα Βεζυράκη

Την Πρόεδρο του Τμήματος: Άννα Μπατιστάτου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα αρχικά να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον κύριο Γεώργιο Λεονταρίτη Λέκτορα της Φαρμακολογίας, στην κυρία Μαρία Κωνσταντή Καθηγήτρια Φαρμακολογίας και στον κύριο Περικλή Παππά Αναπληρωτή Καθηγητή Φαρμακολογίας, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, μέλη της τριμελούς μου επιτροπής. Ιδιαίτέρως στον κύριο Γεώργιο Λεονταρίτη για τις συμβουλές του και την καθοδήγησή του κατά τη διάρκεια της συγγραφής του μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης.

Παράλληλα με τους προαναφερθέντες, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου και στους υπόλοιπους καθηγητές, λέκτορες, διδακτορικούς φοιτητές και στο προσωπικό των εργαστηρίων, με τους οποίους ήρθα σε επαφή κατά τη διάρκεια της φοίτησης μου στο ΠΜΣ ΒΒΕ. Με τις γνώσεις τους και την εμπειρία τους εμπλούτισαν καθοριστικά το «ταξίδι» μου στον κόσμο της επιστήμης και της έρευνας.

Κλείνοντας θα ήθελα να ευχαριστήσω και την οικογένειά μου και τους φίλους μου, που με στηρίζουν και μου δίνουν δύναμη σε όλες μου τις προσπάθειες. Αφιερώνω τη διπλωματική μου εργασία στη μνήμη του πατέρα μου. Θα σε θυμάμαι και θα σε θαυμάζω πάντα για όλα όσα κατάφερες με πολύ αγώνα στη ζωή σου.

Ιωάννινα, 2021

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	5
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	8
ΜΕΡΟΣ 1 ^ο : ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	9
1. Η ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	10
1.1. Τι είναι καρκίνος.....	10
1.2. Ιστορική αναδρομή	11
1.3. Καρκινογόνοι παράγοντες.....	14
1.4. Θεραπεία του καρκίνου	15
1.5. Καρκίνος του μαστού	16
1.5.1. Γενικά.....	16
1.5.2. In situ καρκίνος του μαστού (μη διηθητικός καρκίνος).....	17
1.5.3. Διηθητικός καρκίνος του μαστού.....	19
1.5.4. Συμπτωματολογία του καρκίνου του μαστού	21
1.5.5. Στατιστικά εμφάνισης καρκίνου του μαστού	21
1.5.6. Παράγοντες κινδύνου του καρκίνου του μαστού.....	26
1.5.7. Μέθοδοι διάγνωσης του καρκίνου του μαστού	37
1.5.8. Θεραπεία του καρκίνου του μαστού	39
ΜΕΡΟΣ 2 ^ο : ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ.....	45
2. ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ.....	46
2.1. Ιστορική αναδρομή	46
2.2. Τι ονομάζεται στην ψυχιατρική ως κατάθλιψη	46
2.3. Θεραπευτικές προσεγγίσεις για την κατάθλιψη	49
ΜΕΡΟΣ 3 ^ο : ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ.....	52
3. ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ	53
3.1. Γενικά.....	53
3.2. ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	55
3.2.1. Γενικά.....	55
3.2.2. Μηχανισμοί προσαρμογής και αντιμετώπισης του καρκίνου του μαστού.....	55
3.2.3. Οι ψυχολογικές ιδιαιτερότητες του καρκίνου του μαστού και η πρόκληση κατάθλιψης	56
3.2.4. Συνέπειες της ψυχικής νοσηρότητας στην ποιότητα ζωής και στην πρόγνωση	59
3.2.5. Θεραπεία των ψυχικών διαταραχών	60
3.2.6. Επιπτώσεις στην οικογένεια και τον κοινωνικό περίγυρο.....	61
3.2.7. Κατάθλιψη οφειλόμενη στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού.....	61

3.2.8. Ορμονοθεραπεία και χρήση αντικαταθλιπτικών σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού.....	62
3.2.9. Συμπληρωματική θεραπεία της κατάθλιψης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού..	75
ABSTRACT	76
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	77
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	78

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Στην παρούσα πτυχιακή εργασία μελετάται η σχέση και η αλληλεπίδραση του καρκίνου του μαστού και της κατάθλιψης. Ο καρκίνος αποτελεί την δεύτερη αιτία θανάτου στις ανεπτυγμένες χώρες μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα (Sebastien Antonia, et al, 2017). Οι περισσότεροι καρκίνοι μπορούν να θεραπευθούν. Η επιβίωση των ασθενών με καρκίνο έχει βελτιωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Αρκετά άτομα αισθάνονται εξαντλημένα σωματικά αλλά και συναισθηματικά από τη θεραπευτική αγωγή, κάτι που είναι πιθανό να μειώσει τη διάθεση τους (Sotelo JL, et al, 2014). Ωστόσο, για κάποια άτομα που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο η χαμηλή διάθεση τους μπορεί να συνεχίζεται για αρκετό διάστημα ή ακόμα και να επιδεινώνεται οπότε να χρειάζονται ειδική βοήθεια ή θεραπεία.

Στο πρώτο μέρος της παρούσας εργασίας αρχικά γίνεται αναφορά στη νόσο του καρκίνου γενικά και σε επόμενο επίπεδο παρουσιάζεται αναλυτικά ο καρκίνος του μαστού, από τα συμπτώματα και τη διάγνωση του, επιδημιολογικά στοιχεία, έως τις μεθόδους θεραπείας του. Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τον πιο κοινό τύπο νεοπλασματικής ασθένειας στις γυναίκες παγκοσμίως, με την έρευνα να επικεντρώνεται στην παθοφυσιολογία του και στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων, με απώτερο σκοπό την αύξηση της επιβίωσης των ασθενών αλλά και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής, κατά τη διάρκεια της ασθένειας αλλά και μετά τη θεραπεία της (Akram M, et al, 2017).

Στο δεύτερο μέρος της εργασίας παρουσιάζεται η νόσος της κατάθλιψης, μιας ασθένειας που συνοδεύει τον άνθρωπο από την απαρχή του μέχρι και τις μέρες μας, όπου πλέον ο σύγχρονος τρόπος ζωής σε συνδυασμό με τη γενετική προδιάθεση έχει επιβαρύνει τα ποσοστά εμφάνισης της ψυχικής αυτής διαταραχής (Bennett S, et al, 2014). Στη συνέχεια μελετάται η συνύπαρξη της κατάθλιψης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Εκτός από τις ίδιες τις επιπτώσεις της νόσου του καρκίνου γενικά στην ψυχοσύνθεση των ασθενών, στην περίπτωση του καρκίνου του μαστού επηρεάζεται και από την εξειδικευμένη θεραπεία στην οποία υποβάλλονται οι ασθενείς. Μελετάται επίσης ο συνδυασμός της φαρμακευτικής θεραπείας της κατάθλιψης και της θεραπείας για τον καρκίνο του μαστού μέσα από επιδημιολογικές μελέτες, που έχουν πραγματοποιηθεί.

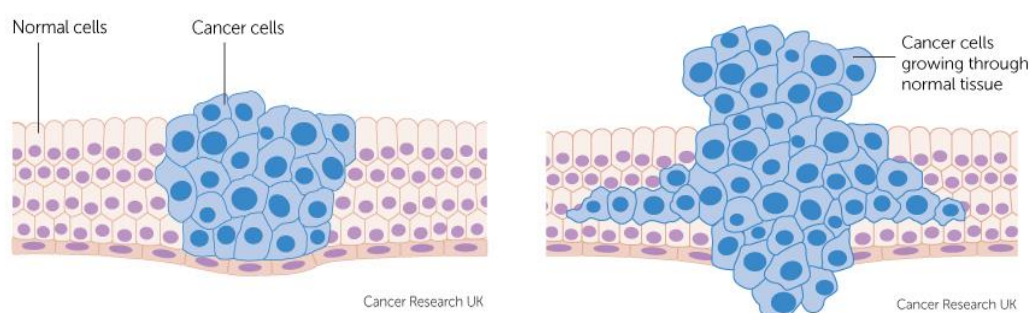
Η κατανόηση των ψυχοκοινωνικών επιπτώσεων του καρκίνου του μαστού, η διερεύνηση του τρόπου δράσης των αντικαρκινικών φαρμάκων, αλλά και των αντικαταθλιπτικών ζητούν επιτακτικά απαντήσεις, με απώτερο σκοπό τη βελτίωση του τρόπου ζωής των καρκινοπαθών και της ομαλής επανένταξής τους στο κοινωνικό σύνολο.

ΜΕΡΟΣ 1^ο: ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

1. Η ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

1.1. Τι είναι καρκίνος

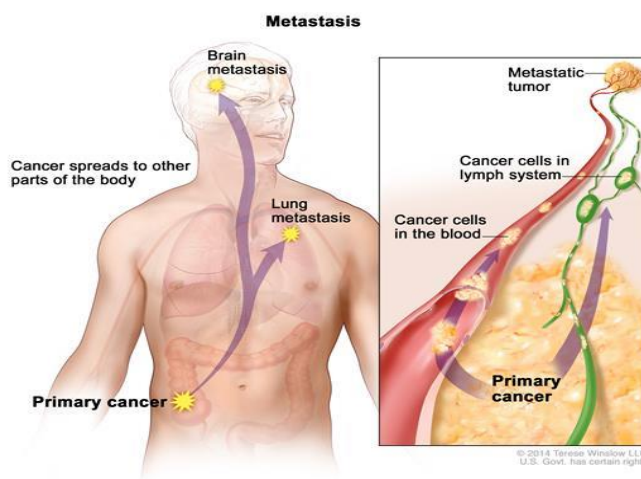
Ο καρκίνος ξεκινάει όταν ανώμαλα κύτταρα του σώματος ενός οργανισμού, αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα, χωρίς να πεθαίνουν (King R, 2000). Ο ανεξέλεγκτος αυτός πολλαπλασιασμός των κυττάρων, οφείλεται σε γενετικές μεταλλάξεις, σε επιγενετικές αλλαγές αλλά και σε βλάβες στις φυσιολογικές κυτταρικές λειτουργίες. Το αποτέλεσμα των παραπάνω είναι η συσσώρευση ανώμαλων κυττάρων σε μια περιοχή του ιστού, η οποία ονομάζεται όγκος (πρωτογενής) (Russell P, 2006). Εάν τα κύτταρα της μάζας αυτής έχουν την ικανότητα να διηθούν στον περιβάλλοντα ιστό (διήθηση) προκαλώντας βλάβες τοπικά ή ακόμα και την ικανότητα να διασπείρονται σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος (μετάσταση) και να δημιουργούν δευτερεύοντες όγκους εκεί, τότε ο όγκος ονομάζεται κακοήθης και η ασθένεια ορίζεται ως νεόπλασμα (καρκίνος) (King R, 2000).



Εικόνα 1. Ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων σε ιστό

Οι νεοπλασματικές ασθένειες μπορούν να ξεκινήσουν σχεδόν σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος και θεωρείται ότι υπάρχουν περισσότεροι από 200 τύποι καρκίνου. Αποτελεί τη 2^η αιτία θανάτου στο Δυτικό κόσμο (μετά τις καρδιαγγειακές νόσους), ενώ υπολογίζεται ότι 1 στους 2 κατοίκους της Ευρώπης θα εμφανίσει κάποια μορφή καρκίνου κατά τη διάρκεια της ζωής του (Sebastien A, et al, 2017).

Αρκετοί τύποι καρκίνου είναι ιάσιμοι εάν γίνουν αντιληπτοί σε αρχικό στάδιο. Επειδή τις περισσότερες φορές όμως στα πρώιμα στάδια είναι και ασυμπτωματικοί, οι ασθενείς διαγιγνώσκονται συχνά σε προχωρημένα στάδια της νόσου, όταν ο καρκίνος είναι σε μεταστατικό επίπεδο (King R, 2000). Η μετάσταση άλλωστε είναι υπεύθυνη για το μεγάλο ποσοστό θνησιμότητας της ασθένειας. Με αυτή τη διαδικασία τα καρκινικά κύτταρα καταφέρνουν να μεταναστεύσουν μέσω της λεμφικής και κυκλοφορικής οδού σε ζωτικής σημασίας όργανα και να προκαλέσουν μη αναστρέψιμες βλάβες, οδηγώντας τελικά στο θάνατο.



Εικόνα 2. Διασπορά των καρκινικών κυττάρων σε όλο το σώμα με τη διαδικασία της μετάστασης

1.2. Ιστορική αναδρομή

Η προέλευση της λέξης καρκίνος, αποδίδεται στον Έλληνα ιατρό Ιπποκράτη, που έμεινε στην ιστορία ως «πατέρας της ιατρικής». Ο Ιπποκράτης χρησιμοποίησε τους όρους «καρκίνος» και «καρκίνωμα» από τη λέξη καρκίνος (κάβουρας), για τους κακοήθεις όγκους, αφού οι ακτινωτές μεταστάσεις των καρκινικών κυττάρων, φέρνουν αμυδρά στο μυαλό τη μορφή που έχουν τα πόδια και οι δαγκάνες του καβουριού (King R, 2000).

Αν και οι αρχαίοι Έλληνες χρησιμοποίησαν πρώτοι τον όρο «καρκίνος», φαίνεται η νόσος να εντοπίζεται σε ακόμη παλαιότερες περιόδους (Αθανάτου Ε, 2002). Η πρώτη περιγραφή για τον καρκίνο του μαστού γίνεται από τους αρχαίους Αιγύπτιους 3600 χρόνια πριν. Στη Θήβα της Αιγύπτου το 1862 βρέθηκε πάπυρος (Edwin Smith Papyrus), οποίος υπολογίζεται να έχει γραφτεί το 1600 π.Χ. και περιγράφει 8 περιπτώσεις όγκων ή ελκών στο στήθος οι οποίοι αντιμετώπιζονταν με καυτηριασμό, το λεγόμενο «τρυπάνι της φωτιάς». Επίσης αναφέρει ότι η νόσος δεν είχε θεραπεία. Για τους αρχαίους Αιγυπτίους ο καρκίνος ήταν η τιμωρία από τους Θεούς για ασεβείς και αμαρτωλές πράξεις. Ο Ηρόδοτος (484 - 426 π.Χ.) αναφέρει ότι ο Δημοκίδης, περίφημος γιατρός της εποχής, όταν υπηρετούσε στην Περσική Αυλή (520 π.Χ.), θεράπευσε τη γυναίκα του βασιλέα Δαρείου, την Ατόσσα, από ένα καρκίνωμα του μαστού (Zacharaki E, et al, 2004).

Στα κείμενα του Ιπποκράτη (460 - 377 π.Χ.) αναφέρονται για πρώτη φορά η νόσος καρκίνος. Η αιτιολογία της βασίστηκε στη θεώρηση του Ιπποκράτη για τους 4 χυμούς (αίμα, φλέγμα, κίτρινη και μαύρη χολή). Σε φυσιολογικές συνθήκες οι χυμοί αυτοί βρίσκονται σε ισορροπία, όταν όμως συσσωρεύεται υπερβολική ποσότητα μαύρης χολής σε συγκεκριμένα

μέρη του σώματος, δημιουργείται ο καρκίνος. Αυτή η θεωρία υποστηρίχθηκε για πολλούς αιώνες μέχρι περίπου το 1300 μ.Χ. Η θεωρία των χυμών έφτασε στη Ρωμαϊκή εποχή, όπου την υιοθέτησε και τη διέδωσε ο διάσημος γιατρός Γαληνός.

Την λέξη όγκος (που σημαίνει πρήξιμο) την χρησιμοποίησε ο Γαληνός ο Περγαμηνός (131 - 198 μ.Χ) για πρώτη φορά. Από τον Ρωμαίο ιατρό Aulus Cornelius Celsus (28 - 50 π.Χ.) έχουμε την πρώτη κλινική περιγραφή του καρκίνου. Επίσης πήρε τον όρο καρκίνο και τον μετάφρασε στα λατινικά σε cancer. Με την παθολογία και τη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού ασχολήθηκε συστηματικά ο Αρχιγένης ο Απαμεύς (98 - 115 μ.Χ.) (Malliou S, et al, 2006).

Η μακρόχρονη διατήρηση της θεωρίας του Ιπποκράτη οφείλεται στην αυστηρή απαγόρευση μελέτης του ανθρώπινου σώματος, που είχε επιβληθεί το συγκεκριμένο διάστημα για θρησκευτικούς λόγους. Για όλα αυτά τα χρόνια και για πολλά αργότερα η νόσος θεωρούνταν ανίατη ασθένεια, ακόμη και αν υποβάλλονταν ο ασθενής σε κάποιου είδους χειρουργική επέμβαση, αφαίρεσης του όγκου. Κατά τη διάρκεια της Αναγέννησης (15ο αιώνα), οι επιστήμονες ανέπτυξαν μεγαλύτερη κατανόηση για το ανθρώπινο σώμα. Επιστήμονες όπως ο Γαλιλαίος και ο Νεύτων άρχισαν να χρησιμοποιούν πιο επιστημονικές μεθόδους στη μελέτη των ασθενειών (Malliou S, et al, 2006). Το 1628 άρχισε να χρησιμοποιείται η μέθοδος της αυτοψίας όπου αποκάλυψε πολλά στοιχεία για το ανθρώπινο σώμα και την κυκλοφορία του αίματος μέσα από την καρδιά και τα υπόλοιπα όργανα. Ο Giovanni Morgagni of Padua το 1761 χρησιμοποίησε πρώτος τη νεκροψία για να συνδέσει παθολογικά ευρήματα με την αρρώστια που έπασχε ο ασθενής. Αυτή η μέθοδος έθεσε τα θεμέλια για την επιστημονική μελέτη του καρκίνου και την ανάπτυξη της επιστήμης της ογκολογίας. Την ίδια περίπου περίοδο ο διάσημος Σκοτσέζος χειρουργός John Hunter (1728 - 1793) πρότεινε ότι κάποιοι τύποι καρκίνου μπορούν να αφαιρεθούν χειρουργικά, αυτοί που δεν έχουν «εισβάλει» σε κάποιο ιστό (Χανιώτης Ι, et al, 2002). Αλλά μόνο έναν αιώνα αργότερα αναπτύχθηκε η μέθοδος της αναισθησίας που επέτρεπε την ανάπτυξη των μεθόδων χειρουργικής επέμβασης. Εκείνη την περίοδο επικρατούσε η θεωρία λέμφου (υγρό που κυκλοφορεί στο σώμα μέσω του λεμφικού συστήματος) για την αιτιολογία του καρκίνου, η οποία υποστήριζε ότι η δημιουργία του καρκίνου είναι αποτέλεσμα της αλλαγής της πυκνότητας και σύστασης της λέμφου (Malliou S, et al, 2006).

Τον 19ο αιώνα γεννήθηκε και η επιστημονική ογκολογία μέσα από τη συστηματική πλέον χρήση του μικροσκοπίου και την ανάδυση της επιστήμης της κυτταρικής παθολογίας από τον Rudolf Virchow (Argyri K, et al, 2012). Αυτή η μέθοδος επέτρεψε τη μελέτη ανθρώπινων ιστών που αφαιρέθηκαν από χειρουργική επέμβαση, και έτσι δινόταν η δυνατότητα για σαφή διάγνωση. Έτσι, άρχισε να υποστηρίζεται ότι ο καρκίνος αποτελείται από κύτταρα αλλά όχι όμως φυσιολογικά. Ο Virchow παρόλα αυτά υποστήριξε ότι όλα τα κύτταρα ακόμη και τα

καρκινικά προέρχονται από άλλα κύτταρα και αντιπρότεινε τη θεωρία της χρόνιας ενόχλησης αλλά και της μεταφοράς του καρκίνου σαν υγρό μέσα στο σώμα.

Διάφορες θεωρίες αναπτύχθηκαν παράλληλα με την ανάπτυξη της ιατρικής επιστήμης κατά την διάρκεια των αιώνων. Μια θεωρία τον 17ο με 18ο αιώνα, πίστευε ότι ο καρκίνος είναι μεταδοτική νόσος (Malliou S, et al, 2006). Νόσος η οποία προκαλείται από παράσιτα στο σώμα, όπως κάποιο σκουλήκι που είναι υπεύθυνο για τον καρκίνο του στομάχου. Γεγονός που οδήγησε στην απομάκρυνση του πρώτου αντικαρκινικού νοσοκομείου από το κέντρο του Παρισιού το 1779, ώστε να μην μολυνθεί ο υγιής πληθυσμός.

Παρά την ύπαρξη διαφόρων χειρουργικών επεμβάσεων, η πρώτη ριζική μαστεκτομή έγινε από τον William S. Halsted. Περιλάμβανε αφαίρεση ολοκλήρου του μαστού, όλων των μασχαλιαίων λεμφαδένων και των μυών του θωρακικού τοιχώματος. Η επέμβαση είχε ως αποτέλεσμα την αναπηρία (Malliou S, et al, 2006). Η ριζική μαστεκτομή ήταν μέχρι τη δεκαετία του 1970 η επέμβαση εκλογής. Οι ιατροί συνειδητοποίησαν ότι η εγχείρηση αφαίρεσης του μαστού δεν ήταν επαρκής διότι σε μερικές περιπτώσεις, τα καρκινικά κύτταρα είχαν ήδη εξαπλωθεί σε άλλα σημεία του σώματος.

Το 1895 η ακτινοθεραπεία εισήχθη ως θεραπεία (Malliou S, et al, 2006). Η αποτελεσματικότητά της ήταν περιορισμένη λόγω των πρωτόγονων μηχανημάτων και μεθόδων. Με την εξέλιξη της τεχνολογίας και της θεραπείας, άρχισε να χρησιμοποιείται περισσότερο και κατέχει πλέον σημαντική θέση στη θεραπεία.

Επειδή οι χειρουργικές επεμβάσεις και η ακτινοθεραπεία δεν ήταν αποτελεσματικές στην εκρίζωση των καρκινικών κυττάρων που είχαν εγκατασταθεί σε απομακρυσμένες περιοχές, έπρεπε να βρεθεί άλλος τρόπος για την καταστροφή τους. Η αντικαρκινική χημειοθεραπεία ξεκίνησε κυρίως μετά το Β΄ Παγκόσμιο Πόλεμο, όταν στο λιμάνι του Τάραντα (Ιταλία), βυθίστηκε ένα πλοίο με 20 ναυτικούς το οποίο μετέφερε αζωθυπερίτη (Nitrogen Mustard). Οι ναυτικοί εμφάνισαν απλασία του μυελού. Το 1943 χρησιμοποιήθηκε η ίδια ουσία σε ασθενείς με νόσο του Hodgkin. Η χημειοθεραπεία ως θεραπευτικός χειρισμός εμφανίστηκε επίσημα προς το τέλος του 1950 και καθιερώθηκε ως ιατρική πρακτική τη δεκαετία του '60.

Το 1911 ο Peyton Rous στο Ινστιτούτο Rockefeller της Νέας Υόρκης, για πρώτη φορά περιέγραψε το σάρκωμα στα κοτόπουλα (Mukherjee, et al, 2011). Αργότερα έγινε γνωστός ως ιός με την ονομασία, σάρκωμα του Rous. Για αυτή του την εργασία πήρε το βραβείο Νόμπελ το 1968. Το 1915 σε πανεπιστήμιο του Τόκιο, εργαστηριακά απομονώθηκε για πρώτη φορά ο καρκίνος, σε πειραματόζωα και συγκεκριμένα στο δέρμα των ποντικών.

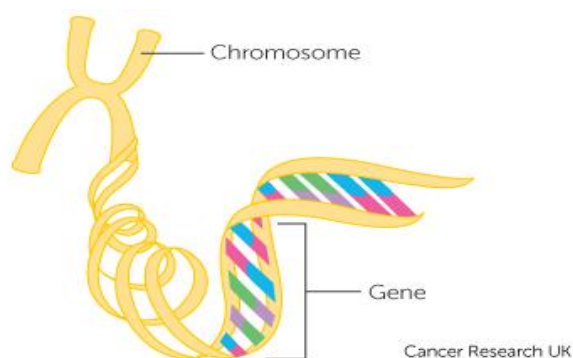
Όλους αυτούς τους αιώνες η πεποίθηση ότι ο καρκίνος είναι μία ανίατη ασθένεια ακολουθούσε διάφορες θεωρίες και αυτό ήταν που ενίσχυσε τόσο πολύ το φαινόμενο της «καρκινοφοβίας» που επικρατεί στον κοινό νοου. Πλέον η επιστήμη έχει απομυθοποιήσει πολλές

από αυτές τις αντιλήψεις και έχει κατορθώσει να διαμορφώσει μία πιο σαφή εικόνα, τόσο για τη φύση της νόσου όσο και για τα αίτιά της.

1.3. Καρκινογόνοι παράγοντες

Όπως αναφέρθηκε ήδη οι περισσότεροι τύπου καρκίνου είναι ιάσιμοι, εάν διαγνωστούν έγκαιρα (King R, 2000). Εκτός από την έγκαιρη διάγνωση, υψίστης σημασίας είναι η πρόληψη και η ευαισθητοποίηση του κόσμου για την ασθένεια και για τις αιτίες πρόκλησής της. Σήμερα είναι γνωστοί στον επιστημονικό κόσμο μια πληθώρα παραγόντων ενδογενών και εξωγενών, οι οποίοι συσχετίζονται με την πιθανότητα εμφάνισης νεοπλασματικής νόσου.

Αρχικά αξίζει να γίνει μια αναφορά στους κληρονομικούς παράγοντες, οι οποίοι οδηγούν στην καρκινογένεση (Russell P, 2006). Πλέον έχουν ταυτοποιηθεί αρκετά γονίδια, τα οποία συνδέονται άμεσα με τον καρκίνο. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι τα γονίδια *BRCA*, που θεωρούνται υπεύθυνα για διάφορους τύπους καρκίνου του μαστού, των ωθηκών και του προστάτη. Οπότε καλή γνώση του οικογενειακού ιστορικού και συχνές ιατρικές εξετάσεις κρίνονται απαραίτητες.



Εικόνα 3. Ο καρκίνος οφείλεται και σε γενετικούς παράγοντες

Από την άλλη μεριά σημαντικό ρόλο έχει αποδειχθεί ότι παίζουν το περιβάλλον και ο τρόπος ζωής (Watson JD, 2007). Η ατμοσφαιρική ρύπανση, η μόλυνση του εδάφους και των υδάτων, η υπεριώδης ακτινοβολία είναι μερικές από τις περιβαλλοντικές παραμέτρους, που φαίνεται να συμβάλλουν στην εμφάνιση νεοπλάσματος άλλοτε σε μικρότερο και άλλοτε σε μεγαλύτερο ποσοστό. Εξίσου επιβαρυντικές και ίσως και πιο σημαντικές είναι πολλές από τις καθημερινές συνήθειες, του Δυτικού κυρίως κόσμου: το κάπνισμα, το αλκοόλ, η παχυσαρκία και η κακής ποιότητας διατροφή, η έλλειψη σωματικής άσκησης, η έκθεση στον ήλιο χωρίς

προστασία, διάφορες ιογενείς λοιμώξεις και το στρες αποτελούν αποδεδειγμένους παράγοντες καρκινογένεσης σήμερα.



Εικόνα 4. Το κάπνισμα, το αλκοόλ και η παχυσαρκία θεωρούνται παράγοντες κινδύνου για τη νόσο του καρκίνου

Βέβαια δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι ο καρκίνος είναι στην πραγματικότητα μια πολυπαραγοντική νόσος, στην οποία τις περισσότερες φορές πρέπει να συνδυαστούν αρκετές από τους προαναφερθέντες αιτίες (King R, 2000). Ο ανθρώπινος οργανισμός διαθέτει μηχανισμούς επιδιόρθωσης των μεταλλάξεων, που προκαλούνται από τους καρκινογόνους παράγοντες και είναι ικανός να διορθώνει τις οποιοσδήποτε βλάβες, πριν αυτές οδηγήσουν σε καρκινογένεση (Watson JD, 2007). Παρόλα αυτά, όταν οι μεταλλάξεις συσσωρεύονται και οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης δε λειτουργούν σωστά (συνήθως σε μεγαλύτερες ηλικίες), τα κύτταρα μπορούν να ξεφύγουν από τον αυστηρό έλεγχο του οργανισμού και να οδηγήσουν στο σχηματισμό όγκων.

1.4. Θεραπεία του καρκίνου

Η πρώτη θεραπευτική λύση για τη νόσο του καρκίνου αποτελεί, από τα αρχαία χρόνια, η χειρουργική αφαίρεση του όγκου, όταν αυτή είναι δυνατή. Τη δεκατία του 1930 άρχισε να χρησιμοποιείται και η ακτινοθεραπεία συνδυαστικά αρχικά με το χειρουργείο και αργότερα, από τη δεκαετία του 1950, με τη χημειοθεραπεία (King R, 2000). Τα χημειοθεραπευτικά και η ακτινοβολία, αν και μέχρι σήμερα αποτελούν πρώτης γραμμής θεραπεία για τους ογκολόγους, έχουν αρκετές φορές ισχυρές ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς, οι οποίες εκφράζονται σχεδόν από το σύνολο των συστημάτων του οργανισμού. Η αιτία της υψηλής τοξικότητας τους έγκειται στο γεγονός, ότι δρουν ενάντια όχι μόνο των καρκινικών κυττάρων αλλά και των φυσιολογικών (Mukherjee, et al, 2011).



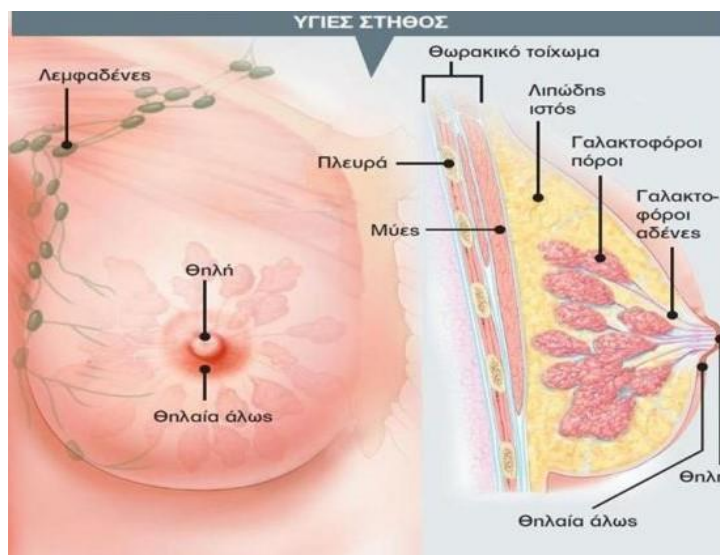
Εικόνα 5. Η χημειοθεραπεία παραμένει θεραπεία 1ης εκλογής για τον καρκίνο

Τις τελευταίες δεκαετίες και με την πρόοδο στη βιολογία, στη φυσική, στην πληροφορική και στην τεχνολογία, το ενδιαφέρον των επιστημόνων έχει στραφεί στην ανάπτυξη θεραπευτικών μεθόδων, οι οποίες εκτός από αποτελεσματικές, θα έχουν όσο το δυνατόν πιο μειωμένες τοξικές επιδράσεις στον οργανισμό. Η ορμονοθεραπεία, η ανοσοθεραπεία, η στοχεύουσα θεραπεία είναι μερικές μόνο από τις νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις, που είτε σε πειραματικό είτε σε κλινικό επίπεδο, φαίνεται να έχουν ενθαρρυντικές επιπτώσεις στους ασθενείς. Σε συνδυασμό δε, με τις κλασσικές αλλά και νέες θεραπείες οδηγούν την επιστημονική κοινότητα πιο κοντά στην έννοια της εξατομικευμένης θεραπείας, με καλύτερα κλινικά αποτελέσματα αλλά και στη βελτίωση του τρόπου ζωής των ασθενών.

1.5. Καρκίνος του μαστού

1.5.1. Γενικά

Η συντριπτική πλειοψηφία του καρκίνου του μαστού ξεκινάει από τους ιστούς που αποτελούν τους αδένες, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την παραγωγή του γάλακτος, και ονομάζονται αδενικοί ιστοί και από τους ιστούς, που συνδέουν τους αδένες αυτούς με τη θηλή και είναι οι μυϊκοί ιστοί (Edge SB, et al, 2010). Το υπόλοιπο μέρος του μαστού αποτελείται από λίπος, λεμφατικό και συνδετικό ιστό.



Εικόνα 6. Ανατομία του μαστού

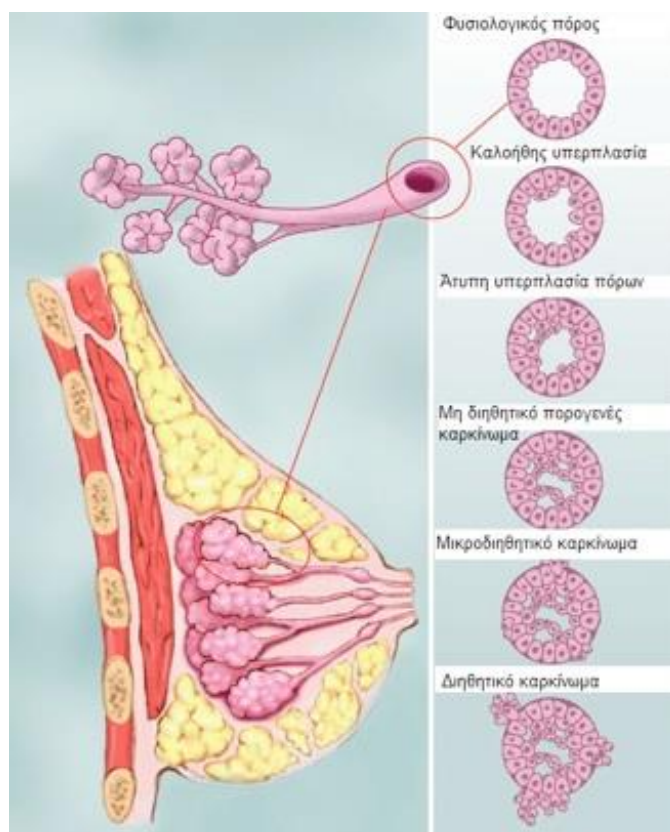
Ο καρκίνος του μαστού συνήθως εντοπίζεται είτε έπειτα από μία απεικονιστική εξέταση, πριν εμφανιστούν συμπτώματα ή αφού η γυναίκα εντοπίσει στην περιοχή του μαστού μία μάζα. Οι περισσότερες μάζες, που φαίνονται σε μια μαστογραφία και οι περισσότεροι μαστικοί όγκοι αποδεικνύονται συνήθως καλοήθεις (Edge SB, et al, 2010). Δηλαδή, δεν είναι καρκινικοί, δεν αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα ή δεν εξαπλώνονται και δεν είναι απειλητικοί για τη ζωή. Όταν υπάρχουν υπόνοιες για καρκίνο, είναι απαραίτητη η μικροσκοπική ανάλυση του ιστού του μαστού για μια οριστική διάγνωση και για τον προσδιορισμό της έκτασης της εξάπλωσης (*in situ* ή διηθητικός καρκίνος) αλλά και για τον χαρακτηρισμό του τύπου της νόσου. Ο ιστός, ο οποίος χρησιμοποιείται για μικροσκοπική ανάλυση μπορεί να ληφθεί είτε μέσω βελόνας είτε μέσω μιας χειρουργικής βιοψίας. Η επιλογή του τύπου της βιοψίας βασίζεται στους μεμονωμένους κλινικούς παράγοντες των ίδιων των ασθενών, τη διαθεσιμότητα συγκεκριμένων συσκευών βιοψίας που απαιτούνται, αλλά και των διαθέσιμων πόρων.

1.5.2. In situ καρκίνος του μαστού (μη διηθητικός καρκίνος)

Το **καρκίνωμα του μαστού in situ** (DCIS, πορογενές καρκίνωμα του μαστού) αναφέρεται σε μια κατάσταση όπου τα ανώμαλα κύτταρα αντικαθιστούν τα φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα των αγωγών του στήθους και μπορεί να επεκτείνουν σημαντικά τους αγωγούς και τους λοβούς (Allfred, et al, 2010). Το DCIS θεωρείται μια μη διηθητική μορφή καρκίνου του μαστού, επειδή τα ανώμαλα κύτταρα δεν έχουν αναπτυχθεί πέρα από το στρώμα των κυττάρων από το οποίο προέρχονται. Είναι ο συνηθέστερος τύπος καρκίνου του μαστού *in situ* και

αντιπροσωπεύει περίπου το 83% των *in situ* κρουσμάτων, που διαγνώστηκαν κατά την περίοδο 2008 - 2012. Το DCIS μπορεί ή δεν μπορεί να προχωρήσει σε διηθητικό καρκίνο. Στην πραγματικότητα, ορισμένοι από αυτούς τους όγκους αναπτύσσονται τόσο αργά ώστε ακόμη και χωρίς θεραπεία να μην επηρεάζουν την υγεία μιας γυναίκας (Erbas B, et al, 2006). Οι μακροχρόνιες μελέτες σε γυναίκες, των οποίων το DCIS δεν είχε υποβληθεί σε θεραπεία, διότι αρχικά χαρακτηρίστηκε εσφαλμένα ως καλοήθης όγκος, έδειξαν ότι το 20% - 53% διαγνώσθηκε με έναν τύπο διηθητικού καρκίνου του μαστού στη διάρκεια 10 ή περισσότερων ετών (Sanders ME, et al, 2005). Δεδομένου ότι δεν υπάρχει κάποιος τρόπος να καθοριστεί το προοδευτικό δυναμικό μιας βλάβης από το DCIS, η χειρουργική επέμβαση και μερικές φορές η ακτινοβολία ή/και η ορμονική θεραπεία, είναι η συνηθισμένη πορεία δράσης μετά από μια διάγνωση με DCIS. Ο εντοπισμός των μοριακών χαρακτηριστικών του DCIS που προβλέπουν την επανάληψη ή την εξέλιξη σε επιθετικής μορφής καρκίνου, αποτελεί έναν ενεργό τομέα έρευνας (Erbas B, et al, 2006).

Το **καρκίνωμα *in situ* του λοβού** (LCIS, επίσης γνωστό ως νεοπλασία του λοβού) αναφέρεται σε κύτταρα, που μοιάζουν με καρκινικά κύτταρα που αναπτύσσονται μέσα στους λοβούς του μαστού (Eusebi V, et al, 1994). Το LCIS γενικά δεν θεωρείται πρόδρομος, αλλά δείκτης για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διηθητικού καρκίνου. Το LCIS είναι πολύ λιγότερο κοινό από το DCIS, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 13% των γυναικών με *in situ* καρκίνο του μαστού, που διαγνώστηκαν κατά την περίοδο 2008 - 2012.



Εικόνα 7. Πορογενές καρκίνωμα *in situ* (DCIS)

1.5.3. Διηθητικός καρκίνος του μαστού

Οι περισσότεροι καρκίνοι του μαστού είναι διηθητικοί (Dieci MV, et al, 2014). Αυτοί οι καρκίνοι έχουν διαπεράσει μέσα από τα τοιχώματα των αδένων ή των αγωγών από όπου προέρχονται και έχουν αναπτυχθεί στον περιβάλλοντα ιστό του μαστού.

Η πρόγνωση του διηθητικού καρκίνου του μαστού επηρεάζεται έντονα από το στάδιο της νόσου - δηλαδή την έκταση ή την εξάπλωση του καρκίνου κατά την πρώτη διάγνωση. Υπάρχουν δύο κύρια συστήματα κατηγοριοποίησης για τον καρκίνο του μαστού. Η **TNM** ταξινόμηση των όγκων χρησιμοποιεί πληροφορίες για το μέγεθος του όγκου και σε ποιο βαθμό έχει εξαπλωθεί μέσα στο στήθος και στους παρακείμενους ιστούς (T), την έκταση της εξάπλωσης στους κοντινούς λεμφαδένες (N) και την παρουσία ή απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων (M) (Edge SB, et al, 2010) . Μόλις προσδιοριστούν τα T, N και M, αποδίδεται ένα στάδιο 0, I, II, III ή IV, όπου το στάδιο 0 είναι *in situ*, το στάδιο I είναι πρώιμο στάδιο διηθητικού καρκίνου και το στάδιο IV είναι η πιο προηγμένη ασθένεια. Το σύστημα κατηγοριοποίησης TNM χρησιμοποιείται συνήθως σε κλινικά σετ.

Το σύστημα Επιτήρησης, Επιδημιολογίας και Τελικών Αποτελεσμάτων (SEER) είναι πιο απλοποιημένο και χρησιμοποιείται συνήθως στην αναφορά των δεδομένων των μητρώων του καρκίνου αλλά και στην έρευνα και τον σχεδιασμό της δημόσιας υγείας (Edge SB, et al, 2010).

Σύμφωνα με το σύστημα **SEER**:

- το τοπικό στάδιο αναφέρεται σε καρκίνους, που περιορίζονται στο μαστό (αντιστοιχεί στο στάδιο I και σε ορισμένους καρκίνους του σταδίου II στο σύστημα κατηγοριοποίησης TNM).
- το περιφερειακό στάδιο αναφέρεται σε όγκους, που έχουν εξαπλωθεί στους περιβάλλοντες ιστούς ή κοντινούς λεμφαδένες (γενικά αντιστοιχεί στους καρκίνους του σταδίου II ή III, ανάλογα με το μέγεθος και τη συμμετοχή των λεμφαδένων).
- το απομακρυσμένο στάδιο, το οποίο αναφέρεται σε καρκίνους, που έχουν μετασταθεί (εξαπλωθεί) σε μακρινά όργανα ή λεμφαδένες γύρω από την περιοχή της κλείδας (αντιστοιχεί στο στάδιο IIIc και σε όλους τους καρκίνους σταδίου IV).

Παρόλο που αναφερόμαστε γενικά στον καρκίνο του μαστού ως μία μόνο ασθένεια, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι διακρίνεται σε έως και 21 διαφορετικούς ιστολογικούς υποτύπους και τουλάχιστον 4 διαφορετικούς μοριακούς υποτύπους, οι οποίοι είναι βιολογικά ποικίλοι όσον αφορά την εικόνα, την ανταπόκριση στη θεραπεία και τα τελικά αποτελέσματα

και επίσης σχετίζονται με διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου (Tamimi RM, et al, 2012). Οι τεχνικές δημιουργίας προφίλ γονιδιακής έκφρασης μας επέτρεψαν να κατανοήσουμε καλύτερα τη γενετική μεταβλητότητα μεταξύ των όγκων. Ωστόσο αποτελούν μια δαπανηρή και πολύπλοκη διαδικασία και δεν είναι επί του παρόντος συνήθης πρακτική. Οι πιο κατάλληλες προσεγγίσεις των μοριακών υποτύπων έχουν ταυτοποιηθεί χρησιμοποιώντας βιολογικούς δείκτες ρουτίνας, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας ή της απουσίας ορμόνης (οιστρογόνο ή προγεστερόνη), υποδοχέων (ER+/ER-) και περίσσεια επιπέδων του υποδοχέα του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (HER2+/HER2-), μια πρωτεΐνη προαγωγής της ανάπτυξης (Cheang MC, et al, 2015). Οι τέσσερις κύριοι μοριακοί υποτύποι περιγράφονται παρακάτω:

Luminal A (ER+/HER2-): Οι περισσότεροι 71% καρκίνοι του μαστού εκφράζουν τον υποδοχέα οιστρογόνων (ER+) ή/και τον υποδοχέα προγεστερόνης (PR+) αλλά όχι τον HER2 (HER2-) (Blows FM, et al, 2010). Αυτοί οι καρκίνοι τείνουν να αναπτύσσονται αργά και να είναι λιγότερο επιθετικοί από άλλους υποτύπους. Οι Luminal A όγκοι συσχετίζονται με την πιο ευνοϊκή πρόγνωση, ιδιαίτερα σε βραχυπρόθεσμο χρόνο, εν μέρει επειδή η έκφραση των υποδοχέων των ορμονών είναι προγνωστικός παράγοντας μιας ευνοϊκής απόκρισης στην ορμονική θεραπεία (Haque R, et al, 2012).

Τριπλά αρνητικός (ER-/PR-/HER2-): Συνολικά, περίπου το 12% των καρκίνων του μαστού είναι τριπλά αρνητικοί και ονομάζονται έτσι επειδή είναι ER-, PR- και HER2- (Haque R, et al, 2012). Οι καρκίνοι αυτοί είναι σχεδόν δύο φορές πιο συχνόι στις έγχρωμες γυναίκες από ότι στις λευκές γυναίκες στις ΗΠΑ. Είναι επίσης πιο συνηθισμένοι στις γυναίκες, που βρίσκονται πριν από την εμμηνόπαυση και σε εκείνες με μετάλλαξη του γονιδίου *BRCA1*. Η πλειοψηφία (περίπου 75%) των καρκίνων του τριπλού αρνητικού μαστού μεταπίπτει στον υπότυπο βασικού τύπου. Οι τριπλά αρνητικοί καρκίνοι του μαστού συνοδεύονται από φτωχότερη βραχυπρόθεσμη πρόγνωση από τους υπόλοιπους τύπους, εν μέρει, επειδή δεν υπάρχουν επί του παρόντος στοχεύουσες θεραπείες για αυτούς τους όγκους.

Luminal B (ER+/PR+/HER2+): Όπως οι καρκίνοι του μαστού Luminal A, οι καρκίνοι του Luminal B είναι ER+ ή/και PR+ και ορίζονται περαιτέρω ως πολύ θετικοί για το Ki67 (δείκτης μεγάλης αναλογίας δραστικώς διαιρούμενων κυττάρων) ή για το HER2 (Pegou CM, et al, 2011). Περίπου το 10% των καρκίνων του μαστού είναι ER+ ή/και PR+ και HER2+. Οι καρκίνοι του μαστού Luminal B τείνουν να είναι υψηλότερου επιπέδου και πιο επιθετικοί από τους Luminal A (Bianchini G, et al, 2016).

Εμπλουτισμένοι με HER2 (ER-/PR-/HER2+): Οι καρκίνοι του μαστού HER αντιπροσωπεύουν το 5% των καρκίνων, οι οποίοι είναι εμπλουτισμένοι με HER2+, τείνουν να αναπτύσσονται και να εξαπλώνονται πιο επιθετικά σε σύγκριση με τους υπόλοιπους υποτύπους και σχετίζονται με πιο φτωχή βραχυπρόθεσμη. Ωστόσο, η πρόσφατη διαδεδομένη χρήση

στοχεύουσων θεραπειών για τους καρκίνους HER2+ έχουν βελτιώσει τα κλινικά αποτελέσματα για τους ασθενείς αυτούς (Haque R, et al, 2012).

1.5.4. Συμπτωματολογία του καρκίνου του μαστού

Ο καρκίνος του μαστού συνήθως δεν προκαλεί συμπτώματα όταν ο όγκος είναι μικρός και σε αυτή την περίπτωση αντιμετωπίζεται πιο εύκολα. Ως εκ τούτου, είναι πολύ σημαντικό οι γυναίκες να ακολουθούν τις προτεινόμενες οδηγίες για την ανίχνευση του καρκίνου του μαστού σε πρώιμο στάδιο (Eusebi V, et al, 1994). Όταν ο καρκίνος έχει αυξηθεί σε ένα μέγεθος που μπορεί να γίνει αισθητός, το πιο συνηθισμένο φυσικό σημάδι είναι μία ανώδυνη μάζα. Μερικές φορές, ο καρκίνος του μαστού μπορεί να εξαπλωθεί στους λεμφαδένες της μασχάλης και να σχηματίσει εκεί μία μάζα ή ένα οίδημα, ακόμη και πριν ο αρχικός όγκος του μαστού είναι αρκετά μεγάλος για να γίνει αισθητός (Edge SB, et al, 2010). Τα λιγότερο συνηθισμένα σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν τον πόνο ή το αίσθημα του βάρους στο μαστό. Επίσης παρατεταμένες αλλαγές στο στήθος, όπως οίδημα, πάχυνση ή ερυθρότητα του δέρματος του μαστού και διάφορες ανωμαλίες των θηλών, όπως η αυθόρμητη έκκριση (ειδικά αν είναι αιματηρή), η διάβρωση ή η συστολή. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ο πόνος (ή η έλλειψή του) δεν υποδεικνύει την παρουσία ή την απουσία όγκου στο μαστό. Για τους παραπάνω λόγους πρέπει να αξιολογείται οποιαδήποτε παρατεταμένη αλλαγή στο στήθος, από έναν ειδικό γιατρό, το συντομότερο δυνατό.

1.5.5. Στατιστικά εμφάνισης καρκίνου του μαστού

Το 2019 υπολογίζεται ότι 268.600 νέες περιπτώσεις διηθητικού καρκίνου του μαστού θα έχουν διαγνωστεί όσον αφορά τις γυναίκες, ενώ για τους άντρες 2.670 περιπτώσεις (ACS, 2020). Επιπλέον, 48.100 περιπτώσεις in situ καρκινώματος θα διαγνωστούν στο γυναικείο πληθυσμό. Περίπου 41.760 γυναίκες και 500 άντρες αναμένεται να έχουν πεθάνει το 2019 από τον καρκίνο αυτό.

Table 1. Estimated New DCIS and Invasive Breast Cancer Cases and Deaths among Women by Age, US, 2019

Age	DCIS cases		Invasive cases		Deaths	
	Number	%	Number	%	Number	%
<40	1,180	2%	11,870	4%	1,070	3%
40-49	8,130	17%	37,150	14%	3,250	8%
50-59	12,730	26%	61,560	23%	7,460	18%
60-69	14,460	30%	74,820	28%	9,920	24%
70-79	8,770	18%	52,810	20%	8,910	21%
80+	2,830	6%	30,390	11%	11,150	27%
All ages	48,100		268,600		41,760	

Estimates are rounded to the nearest 10. Percentages may not sum to 100 due to rounding.

©2019, American Cancer Society, Inc., Surveillance Research

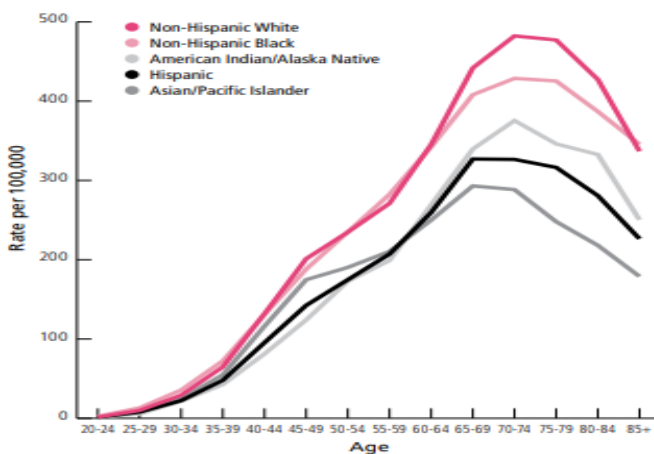
Πίνακας 1. Εκτιμώμενες περιπτώσεις νέων κρουσμάτων καρκίνου του μαστού και Θανάτων, ανάλογα με την ηλικία στις Η.Π.Α, για το 2019

Περισσότερο από 3.800.000 γυναίκες στις ΗΠΑ με ιστορικό καρκίνου στο μαστό ήταν ζωντανές τον Ιανουάριο του 2019. Κάποιες από αυτές δεν έπασχαν από τη νόσο (cancer-free), ενώ σε άλλες ο καρκίνος ήταν παρών και ίσως βρισκόνταν υπό θεραπεία.

Ηλικία

Ο καρκίνος του μαστού συναντάται πιο συχνά, το ίδιο και η αιτία θανάτου από αυτόν-, στις μεγαλύτερες ηλικίες. Το μειωμένο ποσοστό, το οποίο συναντάται σε γυναίκες άνω των 80 ετών, φαίνεται ότι οφείλεται στο γεγονός της χαμηλότερης ιατρικής παρακολούθησης στην ηλικία αυτή (Miller KD, 2016).

Figure 2. Age-specific Female Breast Cancer Incidence Rates by Race/Ethnicity, US, 2012-2016



Note: Rates are per 100,000 and age adjusted to the 2000 US standard population.

Source: NAACCR, 2019. Data for American Indians/Alaska Natives are based on Purchased/Referred Care Delivery Area (PRCDA) counties.

©2019, American Cancer Society, Inc., Surveillance Research

Γραφική Παράσταση 1. Ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του μαστού ανάλογα με την ηλικία, την εθνικότητα και τη φυλή για την περίοδο 2012 - 2019

Κατά τη διάρκεια των ετών 2010 - 2016 η μέση ηλικία διάγνωσης του καρκίνου του μαστού ήταν τα 62 χρόνια (ή νεότερες) την περίοδο διάγνωσης της νόσου. Η μέση ηλικία διάγνωσης για τις έγχρωμες γυναίκες διέφερε και ήταν ελαφρώς μικρότερη (τα 59 έτη) (Howlader N, et al, 2016).

Μια γυναίκα που ζει στις ΗΠΑ έχει 12,4% ή αλλιώς 1 στις 8 πιθανότητα να αναπτύξει κάποια στιγμή στη ζωή της αυτό τον τύπο καρκίνου. Τη δεκαετία του 1970 η πιθανότητα αυτή ήταν 1 στις 11 (Miller KD, et al, 2016). Η αύξηση του ποσοστού πιθανότητας εμφάνισης της νόσου μέσα στα τελευταία 40 χρόνια, οφείλεται στο μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής, στις σημαντικές αλλαγές στα αναπαραγωγικά πρότυπα, στη χρήση ορμονών κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης, στην αυξανόμενη επικράτηση της παχυσαρκίας παράλληλα όμως και στη δυνατότητα αποτελεσματικότερης διάγνωσης της νόσου σήμερα. Στο ποσοστό του ρίσκου εμφάνισης του καρκίνου του μαστού, που έχει μια γυναίκα κατά τη διάρκεια της ζωής της, συμπεριλαμβάνεται και η πιθανότητα να πεθάνει από κάποια άλλη αιτία πριν διαγνωστεί η ασθένεια και δεν εφαρμόζεται μόνο για τις γυναίκες που ζουν μέχρι μια πολύ μεγάλη ηλικία.

Table 2. Age-specific Ten-year Probability of Breast Cancer Diagnosis or Death for US Women

Current age	Diagnosed with invasive breast cancer	Dying from breast cancer
20	0.1% (1 in 1,479)	<0.1% (1 in 18,503)
30	0.5% (1 in 209)	<0.1% (1 in 2,016)
40	1.5% (1 in 65)	0.2% (1 in 645)
50	2.4% (1 in 42)	0.3% (1 in 310)
60	3.5% (1 in 28)	0.5% (1 in 193)
70	4.1% (1 in 25)	0.8% (1 in 132)
80	3.0% (1 in 33)	1.0% (1 in 101)
Lifetime risk	12.8% (1 in 8)	2.6% (1 in 39)

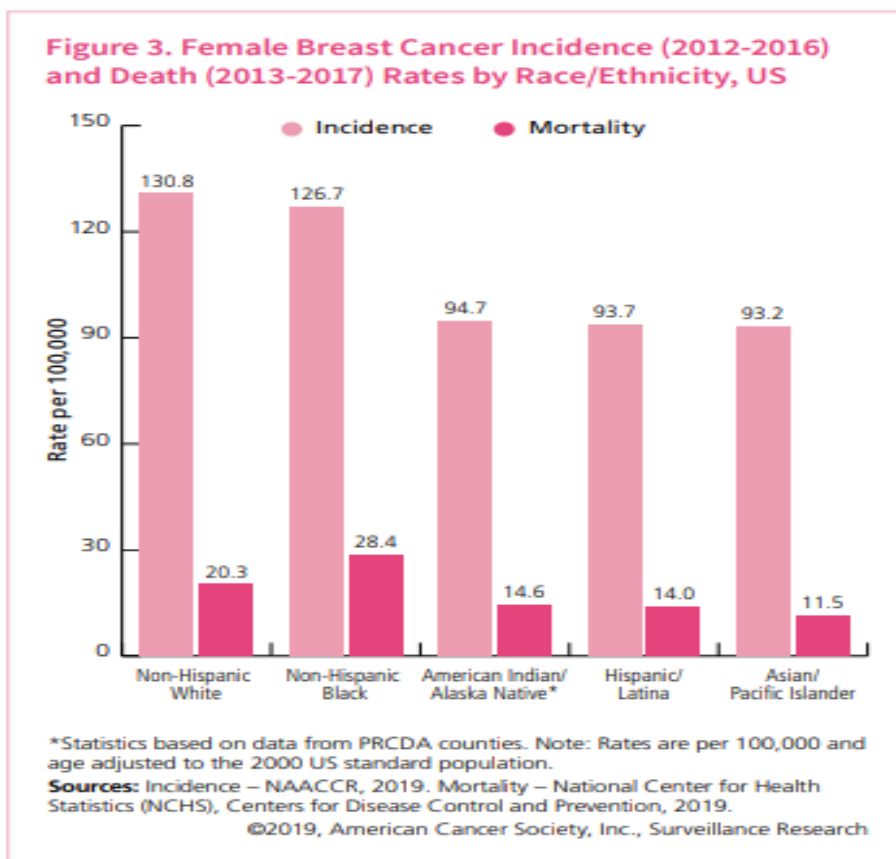
Note: Probability is among those who have not been previously diagnosed with cancer. Percentages and "1 in" numbers may not be numerically equivalent due to rounding.

©2019, American Cancer Society, Inc., Surveillance Research

Πίνακας 2. Πιθανότητα ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου ανάλογα με την ηλικία για τις γυναίκες στις Η.Π.Α

Η γραφική παράσταση 2 δείχνει την επίπτωση του καρκίνου του μαστού και τα ποσοστά θανάτου ανάλογα με τα φυλή και την εθνικότητα (ACS, 2020). Τα δύο αυτά ποσοστά είναι πιο υψηλά στις μη-Ισπανόφωνες λευκές γυναίκες (non-Hispanic white women, NHW) και στις μη-Ισπανόφωνες έγχρωμες γυναίκες (non-Hispanic black women, NHB) από ότι στις υπόλοιπες φυλετικές και εθνικές ομάδες. Τα χαμηλότερα ποσοστά συναντώνται στις Ασιατικές/προερχόμενες από τα νησιά του Ειρηνικού γυναίκες (Asian/Pacific Islander women, API).

Επίσης μεταξύ των ηλικιών 65 - 84, οι NHW γυναίκες έχουν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά τόσο εμφάνισης όσο και θανάτου οφειλόμενου στον καρκίνο του μαστού, από ότι οι NHB γυναίκες (ACS, 2020). Παρόλα αυτά, οι δεύτερες έχουν υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης της νόσου πριν την ηλικία των 40 ετών, ενώ έχουν επίσης περισσότερες πιθανότητες να πεθάνουν από τον καρκίνο αυτό, σε οποιαδήποτε ηλικία.



Γραφική Παράσταση 2. Περιπτώσεις καρκίνου του μαστού και θανάτου από αυτόν στις Η.Π.Α για την περίοδο 2012 - 2017, ανάλογα με την εθνικότητα και το φύλο

Τέλος υπάρχουν διαφορές και στα ποσοστά εμφάνισης των συγκεκριμένων υποτύπων του καρκίνου του μαστού. Οι NHW γυναίκες έχουν τα υψηλότερα ποσοστά του ER+/HER2- υποτύπου, ενώ οι NHB γυναίκες έχουν τα υψηλότερα ποσοστά του τριπλά αρνητικού υποτύπου της νόσου (ACS, 2020).

Τα σχετικά ποσοστά επιβίωσης είναι μια εκτίμηση του ποσοστού των ασθενών που θα επιβιώσουν για δεδομένη χρονική περίοδο μετά από τη διάγνωση του καρκίνου, που αντιπροσωπεύει το κανονικό προσδόκιμο ζωής (ACS, 2020). Η επιβίωση μεταξύ των ασθενών με καρκίνο συγκρίνεται με την επιβίωση μεταξύ ατόμων της ίδιας ηλικίας και φυλής, οι οποίοι δεν έχουν διαγνωστεί με καρκίνο.

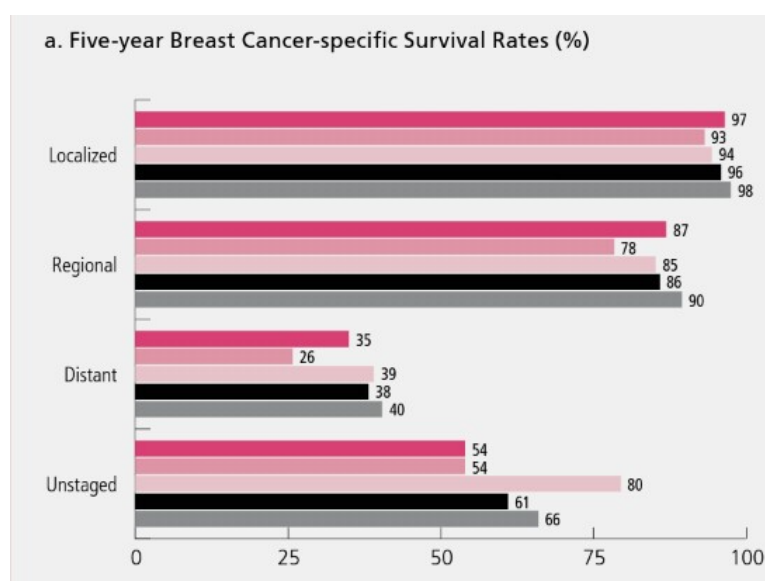
Με βάση τα πιο πρόσφατα δεδομένα, τα σχετικά ποσοστά επιβίωσης για τις γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού είναι:

- 91% 5 χρόνια μετά τη διάγνωση
- 86% μετά από 10 χρόνια
- 80% μετά από 15 χρόνια

Τα σχετικά ποσοστά επιβίωσης πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Πρώτον, βασίζονται στα μέσα στοιχεία όλων των γυναικών και δεν προβλέπουν μεμονωμένες προγνώσεις, επειδή δεν λαμβάνονται υπόψη πολλά χαρακτηριστικά ασθενών και όγκων, που επηρεάζουν την επιβίωση του καρκίνου του μαστού. Δεύτερον, τα ποσοστά μακροχρόνιας επιβίωσης βασίζονται στα στοιχεία των γυναικών που διαγνώστηκαν και θεραπεύθηκαν πριν από πολλά χρόνια και δεν αντικατοπτρίζουν τις πιο πρόσφατες βελτιώσεις που έχουν επιτευχθεί στην έγκαιρη ανίχνευση και θεραπεία.

Στάδιο της διάγνωσης

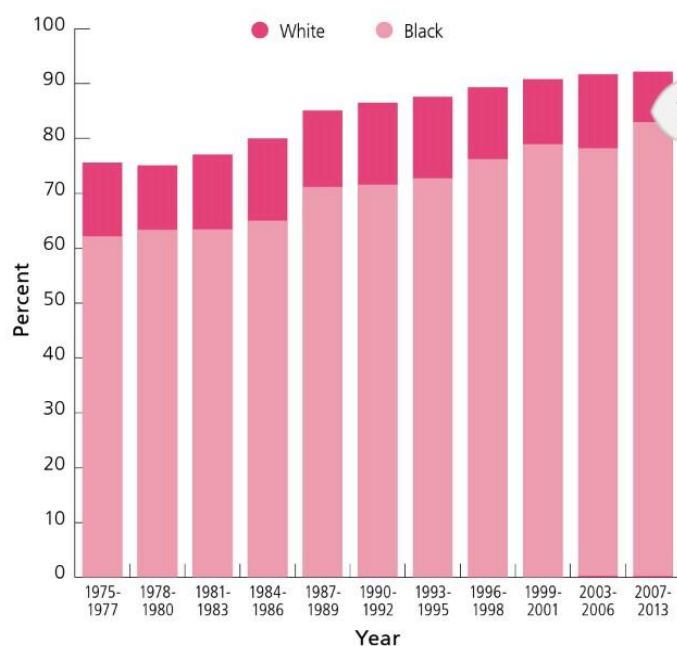
Η επιβίωση του καρκίνου του μαστού ποικίλει ανάλογα με το στάδιο της διάγνωσης (γραφική παράσταση 3). Το συνολικό πενταετές σχετικό ποσοστό επιβίωσης είναι 99% για την πολλή τοπική ασθένεια, 85% για τη σχετικά τοπική ασθένεια και 27% για την απομακρυσμένη νόσο (μεταστατική) (Cronin KA, et al, 2009). Η επιβίωση σε κάθε στάδιο ποικίλλει ανάλογα με το μέγεθος του όγκου. Για παράδειγμα, μεταξύ των γυναικών με τη σχετικά τοπική ασθένεια, η πενταετής σχετική επιβίωση είναι 95% για όγκους μικρότερους ή ίσους των 2,0cm, 85% για όγκους 2,1 - 5,0cm και 72% για όγκους μεγαλύτερους από 5,0cm.



Γραφική Παράσταση 3. Ποσοστά πενταετούς επιβίωσης από τον καρκίνο του μαστού ανάλογα με την τοπικότητα της νόσου

Από το 1975, το πενταετές σχετικό ποσοστό επιβίωσης του καρκίνου του μαστού αυξήθηκε σημαντικά τόσο για τις έγχρωμες όσο και για τις λευκές γυναίκες. Αν και παραμένει ένα σημαντικό χάσμα, ειδικά για τις διαγνώσεις του τελευταίου σταδίου, η φυλετική ανισότητα φαίνεται να μειώνεται (Howlader N, et al, 2017). Στο πιο πρόσφατο διάστημα, το πενταετές σχετικό ποσοστό επιβίωσης ήταν 83% για τις έγχρωμες γυναίκες και 92% για τις λευκές. Οι φυλετικές ανισότητες στην επιβίωση αντανακλούν το μεταγενέστερο στάδιο στη διάγνωση και την φτωχότερη επιβίωση στις έγχρωμες γυναίκες, εξαιτίας των υψηλότερων ποσοστών του πιο επιθετικού, τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού.

Relative Survival Rates by Race, 1975-2013, US



Survival rates are based on follow-up of patients through 2014.

Source: Howlader et al.¹⁷

American Cancer Society, Inc., Surveillance Research, 2017

Γραφική Παράσταση 4. Σχετικά ποσοστά πενταετούς επιβίωσης, για τις γυναίκες στις Η.Π.Α, ανάλογα με τη φυλή, για την περίοδο 1975 - 2013

1.5.6. Παράγοντες κινδύνου του καρκίνου του μαστού

Περίπου το ένα τρίτο των μετεμμηνοπαυσιακών καρκίνων του μαστού πιστεύεται ότι προκαλούνται από παράγοντες συμπεριφοράς που μπορούν να τροποποιηθούν, όπως η μετεμμηνοπαυσιακή παχυσαρκία, η σωματική αδράνεια, η χρήση συνδυασμένων ορμονών οιστρογόνου και προγεστίνης, η κατανάλωση οινοπνεύματος και η μη γαλουχία (Tamimi RM, et al, 2016).

Πολλοί παράγοντες κινδύνου επηρεάζουν την έκθεση των ιστών του μαστού σε ορμόνες κατά τη διάρκεια της ζωής (έγκαιρη εμμηνόρροια, μετεμμηνόπαυσιακές παθήσεις, παχυσαρκία και χρήση ορμονών). Οι ορμόνες πιστεύεται ότι επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού αυξάνοντας τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο και την πιθανότητα βλάβης του DNA, οπότε και την ανάπτυξη καρκίνου (Dall GV, et al, 2017). Αν και οι εκθέσεις που επηρεάζουν τον κίνδυνο αυτό συσσωρεύονται καθ' όλη τη διάρκεια ζωής μιας γυναίκας, η έρευνα δείχνει ότι ο χρόνος μεταξύ της πρώτης εμμηνόροιας και της πρώτης εγκυμοσύνης μπορεί να είναι ιδιαίτερα κρίσιμος. Πολλοί από τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού σχετίζονται ειδικά με τον καρκίνο ER+/Luminal. Λιγότεροι είναι γνωστοί σχετικά με τους για ER-, HER2+ ή βασικούς καρκίνους του μαστού (Barnard ME, et al, 2015).

Οικογενειακό ιστορικό και προσωπικά χαρακτηριστικά

Οικογενειακό ιστορικό

Οι γυναίκες και οι άνδρες με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού, ειδικά σε πρώτο βαθμό (γονέας, παιδί ή αδελφός), διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για τη νόσο. Σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό, ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού είναι περίπου 2 φορές υψηλότερος για τις γυναίκες με ένα νοσούντα θηλυκό συγγενή πρώτου βαθμού και 3-4 φορές για γυναίκες με περισσότερους από έναν πρώτου βαθμού συγγενείς (Cancer, 2001).

Ο κίνδυνος αυξάνεται περαιτέρω όταν ο πάσχων συγγενής διαγνωσθεί σε νεαρή ηλικία ή αν ο καρκίνος διαγνωσθεί και στους δύο μαστούς. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η πλειοψηφία των γυναικών με έναν ή περισσότερους συγγενείς πρώτου βαθμού δεν θα αναπτύξει ποτέ καρκίνο του μαστού και ότι οι περισσότερες γυναίκες που αναπτύσσουν καρκίνο του μαστού δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό της νόσου.

Οι γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού ή των ωοθηκών θα πρέπει να το συζητήσουν με το γιατρό τους ή με έναν γενετικό σύμβουλο, διότι μπορεί να αποτελεί σημάδι παρουσίας γενετικής προδιάθεσης για καρκίνο. Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου των ωοθηκών σχετίζεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες.

Γενετική προδιάθεση

Οι κληρονομικές μεταλλάξεις (γενετικές) των *BRCA1* και *BRCA2*, των πιο καλά μελετημένων γονιδίων ευαισθησίας του καρκίνου του μαστού, αντιπροσωπεύουν το 5% - 10% όλων των γυναικείων καρκίνων του μαστού, το 5% -20% των καρκίνων του μαστού των αντρών και το 15% - 20% όλων των οικογενειών καρκίνων του μαστού (Turnbull C, et al, 2008). Αυτές οι μεταλλάξεις είναι σπάνιες (πολύ λιγότερο από 1%) στο γενικό πληθυσμό, αλλά εμφανίζονται ελαφρώς συχνότερα σε ορισμένες εθνικές ή γεωγραφικά απομονωμένες ομάδες, όπως αυτές της εβραϊκής καταγωγής Ashkenazi (Ανατολική Ευρώπη, περίπου 2%). Σε σύγκριση με τις γυναίκες στο γενικό πληθυσμό που έχουν 10% κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού έως 80 ετών, οι αντίστοιχοι κίνδυνοι για φορείς μετάλλαξης των *BRCA1* και *BRCA2* υπολογίζονται σε 70% (Tung N, et al, 2016). Μεταλλάξεις στο *PALB2*, ένα διαφορετικό γονίδιο που συνεργάζεται με το *BRCA2*, φαίνεται να προσδίδουν κίνδυνο, ο οποίος μπορεί να είναι τόσο υψηλός όσο και οι μεταλλάξεις *BRCA2*. Σπάνιες μεταλλάξεις συναντώνται στα γονίδια *PTEN*, *PT53*, *MLH1*, *MLH2* και *STK11*.

Οι μεταλλάξεις των γονιδίων *BRCA1* και *BRCA2*, στα χρωμοσώματα 17 και 13 αντιστοίχως, ευθύνονται για την πλειονότητα των κληρονομούμενων, κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα, καρκίνων του μαστού. Αμφότερα τα γονίδια πιστεύεται ότι είναι ογκοκατασταλτικά γονίδια, τα προϊόντα των οποίων (πρωτεΐνες) εμπλέκονται στη διατήρηση της ακεραιότητας του DNA και στη μεταγραφική ρυθμιστική λειτουργία (Turnbull C, et al, 2008).

Το σύνδρομο Li-Fraumeni προκαλείται από μεταλλάξεις του ογκο-κατασταλτικού γονιδίου *TP53* και ευθύνεται για, κατά προσέγγιση, το 1% των περιπτώσεων οικογενούς καρκίνου του μαστού. Η ευαισθησία στον καρκίνο μεταβιβάζεται κατά τον επικρατούντα αυτοσωματικό χαρακτήρα, με κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου, εφ'όρου ζωής, 90% (Turnbull C, et al, 2008).

Το σύνδρομο Cowden είναι σπάνιο γενετικό σύνδρομο προκαλούμενο από μεταλλάξεις του γονιδίου *PTEN* και συνοδεύεται από την ανάπτυξη δερματικών βλαβών και καρκίνου θυρεοειδούς. Υπάρχει 30% πιθανότητα να αναπτυχθεί καρκίνος μαστών στις γυναίκες με το σύνδρομο αυτό (Turnbull C, et al, 2008). Άλλες σπάνιες γενετικές διαταραχές, όπως το σύνδρομο Peutz-Jeghers και ο κληρονομικός μη πολυποδιακός ορθοκολικός καρκίνος (HNPPC) του παχέος εντέρου, συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού (Turnbull C, et al, 2008).

Προσωπικό ιστορικό καρκίνου του μαστού

Οι γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού έχουν μικρό αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν νέο καρκίνο στον αντίθετο μαστό. Ωστόσο, τα ποσοστά των δευτέρων καρκίνων του μαστού έχουν μειωθεί σταθερά από το 1985 (Nichols HB, et al, 2011). Η μείωση ήταν κατά κύριο λόγο μεταξύ των ασθενών με καρκίνο του μαστού ER+ και μπορεί να αντικατοπτρίζει την επίδραση της ορμονοθεραπείας (π.χ. αναστολείς της ταμοξιφαίνης και αρωματάσης) ή άλλες βοηθητικές αγωγές.

DCIS και LCIS

Το DCIS θεωρείται πιθανός πρόδρομος για το διηθητικό καρκίνο και συνδέεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νέου διηθητικού καρκίνου του μαστού (Lopez-Garcia MA, et al, 2010). Οι γυναίκες με ιστορικό DCIS είναι περίπου 10 φορές πιο πιθανό να διαγνωστούν με έναν διηθητικό καρκίνο του μαστού από ότι οι γυναίκες χωρίς DCIS.

Παρόλο που το LCIS σπάνια γίνεται διηθητικός καρκίνος, αποτελεί ισχυρό δείκτη αυξημένου κινδύνου. Οι γυναίκες με LCIS έχουν 7 έως 12 φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν διηθητικό καρκίνο σε κάθε στήθος από ότι οι γυναίκες χωρίς LCIS (Morrow M, et al, 2015). Οι γυναίκες με LCIS εκτιμάται ότι έχουν 2% ετήσιο κίνδυνο να διαγνωσθούν με διηθητικό καρκίνο του μαστού.

Καλοήθεις ασθένειες του μαστού

Οι γιατροί συχνά κατηγοριοποιούν τις καλοήθεις καταστάσεις του μαστού σε 3 γενικές ομάδες, οι οποίες αντανakλούν το σχετικό βαθμό κινδύνου καρκίνου: μη πολλαπλασιαστικές βλάβες, πολλαπλασιαστικές αλλοιώσεις μη άτυπες (μη φυσιολογικά κύτταρα ή πρότυπα κυττάρων) και πολλαπλασιαστικές αλλοιώσεις με άτυπη κατάσταση (Dyrstad SW, et al, 2015).

- Οι μη πολλαπλασιαστικές αλλοιώσεις δε σχετίζονται με υπερβολική αύξηση του ιστού του μαστού και περιλαμβάνουν ίνωση και απλές κύστες (επίσης γνωστές ως ινοκυστικές αλλαγές) και ήπια υπερπλασία. Οι μη πολλαπλασιαστικές καταστάσεις σχετίζονται με ελάχιστο ή με μη αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου του μαστού.
- Οι μη άτυπες πολλαπλασιαστικές αλλοιώσεις συσχετίζονται με μικρή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού (1,5 έως 2 φορές τον κίνδυνο εκείνων που

δεν έχουν μία από αυτές τις βλάβες) και περιλαμβάνουν τη συνηθισμένη υπερπλασία του και το ινοαδένωμα.

- Οι πολλαπλασιαστικές αλλοιώσεις με άτυπη σχέση σχετίζονται με περίπου 4 φορές υψηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τον μέσο. Αυτές περιλαμβάνουν την άτυπη υπερπλασία του νεύρου και την άτυπη υπερπλασία του λοβού.
- Γενικά οι καλοήθεις καταστάσεις του μαστού σχετίζονται περισσότερο με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού ER+.

Πυκνότητα μαστού

Η πυκνότητα του ιστού του μαστού είναι ένας μαστογραφικός δείκτης της ποσότητας του αδενικού και του συνδετικού ιστού σε σχέση με το λιπώδη ιστό. Σε σύγκριση με τις γυναίκες, που έχουν πυκνότητα στήθους 11% - 25%, εκείνες με 26% - 50% ή 50% ή μεγαλύτερη πυκνότητα του μαστού έχουν περίπου 1,6 ή 2,3 φορές, αντίστοιχα, υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (Bertrand KA, et al, 2015). Η πυκνότητα του μαστού επηρεάζεται γενετικά, αλλά γενικά μειώνεται με την ηλικία, την εγκυμοσύνη, την εμμηνόπαυση και το υψηλότερο σωματικό βάρος. Ορισμένα φάρμακα επηρεάζουν επίσης το μαστό συμπεριλαμβανομένης της ταμοξιφαίνης (μειώνει την πυκνότητα) και της συνδυασμένης θεραπείας με μετεμμηνοπαυσιακές ορμόνες (αυξάνουν την πυκνότητα).

Ύψος

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ψηλότερες γυναίκες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού από ότι οι κοντύτερες γυναίκες. Μια πρόσφατη μελέτη από την Ευρώπη έδειξε ότι μια αύξηση ύψους της τάξεως των 2 ιντσών συνδέεται με περίπου 10% υψηλότερο κίνδυνο διάγνωσης και θανάτου από τον καρκίνο του μαστού (Green J, et al, 2011). Το ύψος συνδέεται επίσης με έναν αριθμό άλλων νεοπλασμάτων και παρόλο που οι λόγοι δεν είναι πλήρως κατανοητοί, μπορεί να αντανακλούν διαφορές στην πρώιμη ανάπτυξη καθώς και σε ορμονικούς ή γενετικούς παράγοντες (Wiren S, et al, 2014).

Οι κύκλοι της εμμηνόρροιας

Ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού αυξάνεται ελαφρά για κάθε έτος πρώιμης έναρξης της εμμηνόρροιας (περίπου 5%) και για κάθε έτος αργότερης έναρξης της εμμηνόπαυσης (περίπου 3%) (Anderson KN, et al, 2014). Για παράδειγμα, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι περίπου 20% υψηλότερος μεταξύ των κοριτσιών, στα οποία η εμμηνόρροια ξεκίνησε πριν

από την ηλικία των 11 ετών, σε σύγκριση με εκείνα στα οποία ξεκινά από την ηλικία των 13 ετών. Ομοίως, οι γυναίκες που βιώνουν την εμμηνόπαυση σε ηλικία 55 ετών και άνω έχουν περίπου 12% υψηλότερο κινδύνου σε σύγκριση με όσες τη βιώνουν μεταξύ των ηλικιών 50 - 54. Ο αυξημένος κίνδυνος μπορεί να οφείλεται στη μεγαλύτερη χρονική έκθεση στις αναπαραγωγικές ορμόνες κατά τη διάρκεια της ζωής τους και συνήθως συνδέεται με τον καρκίνο του μαστού ER+.

Οστική πυκνότητα

Η υψηλή οστική πυκνότητα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο από 60% έως 80% εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, που έχουν χαμηλή οστική πυκνότητα. Ο κίνδυνος αυτός, φαίνεται να συνδέεται στενότερα με τον υποτύπο ER+ (Kerlikowske K, et al, 2005). Η οστική πυκνότητα δεν θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου καρκίνου του μαστού, αλλά ένας δείκτης αθροιστικής έκθεσης σε οιστρογόνο. Ωστόσο, επειδή η οστική πυκνότητα χρησιμοποιείται συνήθως για τον προσδιορισμό γυναικών με αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης (υψηλή οστική πυκνότητα συνδέεται με απουσία οστεοπόρωσης), μπορεί επίσης να είναι χρήσιμη για την ταυτοποίηση γυναικών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού.

Ενδογενή επίπεδα ορμονών

Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με φυσικά υψηλά επίπεδα ορισμένων ενδογενών ορμονών του φύλου έχουν περίπου δύο φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με τις γυναίκες με χαμηλότερα επίπεδα, ενώ η μεγαλύτερη συσχέτιση και σε αυτή την περίπτωση συναντάται στους ER+ όγκους. Τα υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντων ορμονών σχετίζονται και μπορεί να αντανακλούν και τις επιδράσεις άλλων παραγόντων κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού, όπως η μετεμμηνοπαυσιακή παχυσαρκία (Key TJ, et al, 2013).

Παρόλο που είναι δύσκολο να μελετηθεί ο ρόλος των ορμονών στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, επειδή τα επίπεδα ποικίλλουν κατά τη διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου, μια πρόσφατη μεγάλη ανασκόπηση έδειξε ότι τα υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντων οιστρογόνων και ανδρογόνων συσχετίζονται με ένα μικρό αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου του μαστού στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Αναπαραγωγικοί παράγοντες

Εγκυμοσύνη

Γεννώντας το πρώτο παιδί πριν από την ηλικία των 35 ετών και παράλληλα έχοντας ένα μεγάλο αριθμό παιδιών, συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ER+ καρκίνου του μαστού (Lambertini M, et al, 2016). Αντίθετα, φαίνεται να υπάρχει αύξηση του κινδύνου του καρκίνου του μαστού), στις γυναίκες που γεννούν πρώτη φορά σε μεγαλύτερη ηλικία.

Φάρμακα γονιμότητας

Απαιτείται περισσότερη έρευνα για τη σχέση μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης του καρκίνου του μαστού και των μελλοντικών επιπτώσεων των φαρμάκων που ενεργοποιούν την ωορρηξία (Brinton LA, et al, 2014). Μία μακροπρόθεσμη μελέτη παρακολούθησης γυναικών σε 5 αμερικανικές κλινικές γονιμότητας δεν έδειξε καμία σύνδεση με γυναίκες που έχουν κάνει χρήση κλομιφαίνης ή γοναδοτροπίνης. Ωστόσο, ο κίνδυνος διηθητικού καρκίνου του μαστού αυξήθηκε μεταξύ των γυναικών, που υποβλήθηκαν σε περισσότερες από 12 κύκλους θεραπείας κλομιφαίνης σε σύγκριση με γυναίκες που δεν είχαν χρησιμοποιήσει ποτέ φάρμακα γονιμότητας. Από την άλλη μεριά, σε πρόσφατα δημοσιευμένα αποτελέσματα μιας μακροχρόνια παρακολούθησης γυναικών στην Ολλανδία, στις οποίες χορηγήθηκαν φάρμακα γονιμότητας για γονιμοποίηση in vitro (IVF), δε βρέθηκε συνολική συσχέτιση του κινδύνου καρκίνου του μαστού με την εξωσωματική γονιμοποίηση, αντίθετα φάνηκε ένας σημαντικά μειωμένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις γυναίκες, που είχαν υποβληθεί σε επτά ή περισσότερους κύκλους IVF.

Θηλασμός

Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι ο θηλασμός για ένα έτος ή περισσότερο μειώνει ελαφρώς τον γενικό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, και όσο μεγαλύτερη η διάρκεια του τόσο μειώνεται ο κίνδυνος (Faupel-Badger JM, et al, 2013). Μια ανασκόπηση 47 μελετών σε 30 χώρες έδειξε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού μειώθηκε κατά 4% για κάθε 12 μήνες θηλασμού (Britt K, et al, 2007). Μία πιθανή εξήγηση για αυτό το φαινόμενο μπορεί να είναι ότι ο θηλασμός αναστέλλει την έμμηνου ρύση, μειώνοντας έτσι τον αριθμό των εμμηνορροϊκών κύκλων. Άλλη πιθανή εξήγηση είναι η συσχέτιση των δομικών αλλαγών που συμβαίνουν στο στήθος έπειτα από τη γαλουχία και τον απογαλακτισμό. Η προστατευτική αυτή επίδραση είναι ισχυρότερη στους τριπλά αρνητικά καρκίνους.

Ορμονικός αντισυλληπτικός έλεγχος

Μελέτες υποδεικνύουν ότι η πρόσφατη χρήση αντισυλληπτικών από του στόματος (συνδυασμένο οιστρογόνο και προγεστερόνη) σχετίζεται με μια μικρή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ιδιαίτερα μεταξύ των γυναικών, που αρχίζουν να τα χρησιμοποιούν πριν από την ηλικία των 20 ετών ή πριν την πρώτη εγκυμοσύνη (Bassuk SS, et al, 2015). Ο κίνδυνος φαίνεται να μειώνεται όταν οι γυναίκες διακόπτουν τη χρήση, και μετά από περίπου 10 χρόνια, είναι παρόμοιος με εκείνων που δεν έχουν πάρει ποτέ από του στόματος αντισυλληπτικά. Οι περισσότερες από αυτές τις έρευνες λαμβάνουν υπόψη τους θεραπείες με οιστρογόνα υψηλής δόσης, οι οποίες ήταν πιο συνηθισμένες στο παρελθόν (Li CI, et al, 2012). Δεν είναι σαφές εάν οι νεότερες μορφές οιστρογόνων χαμηλής δόσης αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου του μαστού.

Μετεμμηνοπαυσιακές ορμόνες

Η πρόσφατη χρήση εμμηνοπαυσιακών ορμονών (που επίσης αναφέρεται ως ορμονοθεραπεία ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης) με συνδυασμό οιστρογόνων και προγεστερόνης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ενώ ο κίνδυνος αυξάνει καθώς μεγαλώνει και το χρονικό διάστημα της αγωγής (Chlebowski RT, et al, 2013). Ο κίνδυνος είναι επίσης μεγαλύτερος για τις γυναίκες που ξεκινούν την ορμονοθεραπεία λίγο μετά την εμφάνιση της εμμηνόπαυσης σε σύγκριση με εκείνες που την αρχίζουν αργότερα. Παρόλο που η διακοπή της χρήσης των ορμονών αυτών μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου του μαστού, φαίνεται ότι παραμένει και μετά από αυτήν, ένας αυξημένος κίνδυνος.

Η μετεμμηνοπαυσιακή θεραπεία μόνο με οιστρογόνα έχει συσχετιστεί με προβλήματα στη μήτρα (συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του ενδομητρίου), και επομένως δίνεται μόνο σε γυναίκες, που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε υστερεκτομή. Οι επιδράσεις της θεραπείας αυτής, στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι λιγότερο σαφείς. Η Ειδική Ομάδα για τις Προληπτικές Υπηρεσίες των ΗΠΑ κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χρήση μόνο οιστρογόνων συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού βάσει των αποτελεσμάτων μιας τυχαιοποιημένης μελέτης, η οποία διαπίστωσε ότι γυναίκες που χρησιμοποίησαν θεραπεία μόνο με οιστρογόνο για έναν μέσο όρο 6 ετών, είχαν και ένα 23% μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού (Nelson HD, et al, 2012). Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι ορισμένες μελέτες έχουν βρει μια ελαφρά αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού μεταξύ των χρηστών οιστρογόνων (Chlebowski RT, et al, 2011).

Η παχυσαρκία, η σωματική δραστηριότητα και η διατροφή

Παχυσαρκία και αύξηση βάρους

Ο κίνδυνος εμφάνισης μετεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού είναι περίπου 1,5 φορές υψηλότερος στις υπέρβαρες γυναίκες και περίπου 2 φορές υψηλότερος στις παχύσαρκες γυναίκες απ' ότι στις αδύνατες (La Vecchia C, et al, 2011). Αυτό οφείλεται εν μέρει στα υψηλότερα επίπεδα οιστρογόνων, επειδή ο λιπώδης ιστός είναι η μεγαλύτερη πηγή οιστρογόνου στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά μπορεί επίσης να σχετίζεται με άλλους μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένων των υψηλότερων επιπέδων ινσουλίνης μεταξύ των παχύσαρκων γυναικών. Η παχυσαρκία είναι ένας παράγοντας κινδύνου για τον διαβήτη τύπου II, ο οποίος έχει επίσης συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο για μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού. Μία ανασκόπηση 40 μελετών κατέληξε στο συμπέρασμα, ότι ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού ήταν 16% υψηλότερος στις γυναίκες με διαβήτη τύπου II, ανεξάρτητα από την παχυσαρκία.

Η αύξηση του σωματικού βάρους αυξάνει επίσης τον κίνδυνο εμφάνισης του μετεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού (Keum N, et al, 2015). Μια μεγάλη μετα-ανάλυση κατέληξε πρόσφατα στο συμπέρασμα ότι κάθε επιπλέον 5 κιλά, τα οποία αποκτήθηκαν κατά τη διάρκεια της ενηλικίωσης, αυξάνουν τον κίνδυνο μετεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού κατά 11%. Ειδικότερα, ο αυξημένος κίνδυνος παρατηρήθηκε μόνο στις γυναίκες που δεν χρησιμοποίησαν εμμηνοπαυσιακές ορμόνες. Αν και ορισμένες μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι η απώλεια βάρους συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο, τα αποτελέσματα είναι ασαφή. Είναι πιο δύσκολο να εξεταστεί η επίδραση της απώλειας βάρους, διότι συχνά δεν παραμένει σταθερή.

Αντίθετα, μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι η παχυσαρκία προστατεύει από τον προεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού. Μια μεγάλη μετα-ανάλυση διαπίστωσε ότι μεταξύ των γυναικών ηλικίας 40 - 49 ετών, ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού ήταν κατά 14% χαμηλότερος στις υπέρβαρες γυναίκες και κατά 26% χαμηλότερος στις παχύσαρκες γυναίκες, σε σύγκριση με τις γυναίκες με φυσιολογικό βάρος (Nelson HD, et al, 2012). Οι βασικοί μηχανισμοί για αυτή την αντίστροφη σχέση δεν είναι καλά κατανοητοί, αλλά το προστατευτικό αποτέλεσμα φαίνεται να περιορίζεται σε ER+/Luminal A καρκίνους του μαστού.

Σωματική δραστηριότητα

Οι γυναίκες που εκτελούν φυσιολογική σωματική δραστηριότητα έχουν 10% - 20% χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, σε σύγκριση με τις γυναίκες που είναι ανενεργές (Pizot C, et al, 2016). Το προστατευτικό αποτέλεσμα είναι ανεξάρτητο από τον ΔΜΣ και φαίνεται να περιορίζεται σε γυναίκες που δεν έχουν χρησιμοποιήσει ποτέ μετεμμηνοπαυσιακή ορμονοθεραπεία. Η μείωση του κινδύνου συνδέεται με την αύξηση του αριθμού άσκησης και την εντονότερη δραστηριότητα. Ωστόσο, ακόμη και μικρότερης διάρκειας και έντασης άσκηση, συμπεριλαμβανομένου του περπατήματος, φαίνεται ωφέλιμη. Μια μελέτη της Αμερικανικής Εταιρείας του Καρκίνου, στην οποία συμπεριλαμβάνονταν περισσότερες από 73.000 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, διαπίστωσε ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, ήταν 14% χαμηλότερος στις γυναίκες που ανέφεραν το περπάτημα 7 ή περισσότερες ώρες την εβδομάδα, σε σύγκριση με τις γυναίκες οι οποίες περπατούσαν 3 ή λιγότερες ώρες την εβδομάδα (Hildebrand JS, et al, 2013). Το όφελος ίσως οφείλεται στις επιδράσεις της σωματικής δραστηριότητας τόσο στη συστηματική φλεγμονή, όσο στις ορμόνες και στην ενεργειακή ισορροπία.

Διατροφή

Πολλές μελέτες έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ κατανάλωσης τροφίμων (συμπεριλαμβανομένου του λίπους, των ινών, της σόγιας, των γαλακτοκομικών προϊόντων, του κρέατος, των φρούτων και των λαχανικών) και του καρκίνου του μαστού με ανάμικτα αποτελέσματα (Cao Y, et al, 2016). Παρόλο που οι μελέτες για τη συσχέτιση της διατροφής με τον καρκίνο του μαστού επικεντρώνονται στην πρόσληψη λίπους, πρόσφατη μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρξε συσχέτιση. Έχει προταθεί ότι η κατανάλωση σόγιας μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, εν μέρει λόγω των ιστορικά χαμηλών ποσοστών καρκίνου του μαστού στις ασιατικές γυναίκες.

Υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία ότι υψηλά επίπεδα κατανάλωσης φρούτων ή/και λαχανικών ενδέχεται να μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού (Emaus MJ, et al, 2016). Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζονται από μελέτες που συνδέουν τον κατώτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού με τα υψηλότερα επίπεδα καροτενοειδών στο αίμα.

Πολλές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι η κατανάλωση οινοπνεύματος αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού στις γυναίκες, κατά περίπου 7% - 10% για κάθε 10g (περίπου ένα ποτό) αλκοόλ, που καταναλώνεται ημερησίως, κατά μέσο όρο. Οι γυναίκες που έχουν 2 - 3 αλκοολούχα ποτά την ημέρα στο διαιτολόγιό τους, έχουν ένα 20% υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, σε σύγκριση αυτές που δεν καταναλώνουν αλκοόλ (Jung S, et

al, 2016). Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι η κατανάλωση αλκοόλ πριν από την πρώτη εγκυμοσύνη μπορεί να επηρεάσει ιδιαίτερα τον κίνδυνο αυτό. Ένας από τους μηχανισμούς, με τους οποίους αυξάνεται ο κίνδυνος με τη χρήση οινοπνεύματος είναι η αύξηση των επιπέδων οιστρογόνων και ανδρογόνων στον οργανισμό, έπειτα από τη χρήση του. Η κατανάλωση οινοπνεύματος φαίνεται να συνδέεται περισσότερο με αυξημένο κίνδυνο για τους ER+ καρκίνους του μαστού.

Κάπνισμα

Το σύνολο των ερευνών δείχνει ότι το κάπνισμα μπορεί να αυξήσει ελαφρώς τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ιδιαίτερα το μακροχρόνιο και βαρύ κάπνισμα και ιδιαίτερα για τις γυναίκες που ξεκινούν το κάπνισμα πριν από την πρώτη εγκυμοσύνη (Macacu A, et al, 2015). Μια ανασκόπηση από τους ερευνητές της Αμερικανικής Εταιρείας Καρκίνου, διαπίστωσε ότι οι γυναίκες που άρχισαν το κάπνισμα πριν από τη γέννηση του πρώτου παιδιού τους, είχαν 21% υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού από ότι οι γυναίκες που δεν καπνίζουν ποτέ (Gaudet MM, et al, 2013). Μερικές μελέτες υποδηλώνουν επίσης ότι ο ακόμα και το παθητικό κάπνισμα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο, ιδιαίτερα για τον προεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού (Macacu A, et al, 2015).

Περιβαλλοντικοί και άλλοι παράγοντες κινδύνου

Η έκθεση στην ακτινοβολία έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, σε μελέτες επιζώντων ατομικής βόμβας αλλά και γυναικών που υποβάλλονται σε θεραπεία με ακτινοθεραπεία υψηλής δόσης στο στήθος σε ηλικίες των 10 - 30 ετών, όπως για τη θεραπεία του λεμφώματος Hodgkin (Travis LB, et al, 2003).

Μια ιδιαίτερη περίπτωση αποτελεί αυτή της έκθεσης σε διαιθυλοστυλβεστρόλη. Από τη δεκαετία του 1940 έως τη δεκαετία του 1960, ορισμένες έγκυες γυναίκες έλαβαν το φάρμακο διαιθυλοστυλβεστρόλη (DES), επειδή θεωρήθηκε ότι μειώνει τον κίνδυνο αποβολής (Titus-Ernstoff L, et al, 2001). Αυτές οι γυναίκες έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού (περίπου 30%) σε σύγκριση με γυναίκες που δεν έχουν λάβει το DES. Μερικές μελέτες δείχνουν επίσης ότι οι γυναίκες των οποίων οι μητέρες τους, έλαβαν το DES κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, έχουν επίσης ελαφρώς υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού.

Τέλος αξίζει να αναφερθεί και η επίπτωση της βραδινής βάρδιας εργασίας στον οργανισμό και κατ' επέκταση στο ρόλο που διαδραματίζει και στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Οι περισσότερες μελέτες που αφορούν νοσηλευτές, οι οποίοι εργάζονται νυχτερινές βάρδιες καθώς και υπαλλήλους αεροπορικών πτήσεων, που παρουσιάζουν διαταραχές του κερκαδικού ρυθμού, δείχνουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Η έκθεση στο

φως τη νύχτα διαταράσσει την παραγωγή μελατονίνης, μιας ορμόνης που ρυθμίζει τον ύπνο (Wegrzyn LR, et al, 2017). Πειραματικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι η μελατονίνη μπορεί επίσης να αναστείλει την ανάπτυξη μικρών όγκων αλλά και να αποτρέψει την εμφάνιση νέων όγκων (Stevens RG, et al, 2014). Με βάση αποτελέσματα μελετών στον άνθρωπο και σε ζώα, το 2007, η Διεθνής Υπηρεσία Έρευνας για τον Καρκίνο κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η εργασία σε νυχτερινές βάρδιες είναι πιθανώς καρκινογόνος για τον άνθρωπο.

1.5.7. Μέθοδοι διάγνωσης του καρκίνου του μαστού

Μαστογραφία

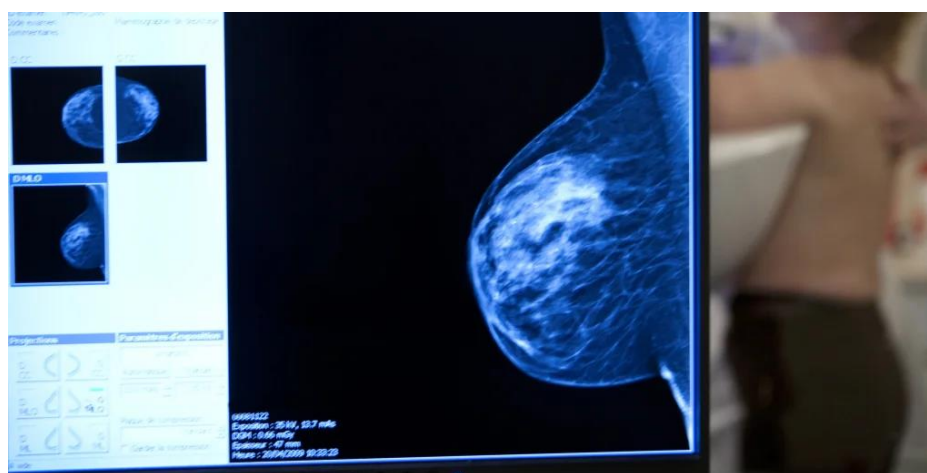
Η μαστογραφία είναι μια διαδικασία εκπομπής ακτινών X χαμηλής δόσης, που επιτρέπει την απεικόνιση της εσωτερικής δομής του μαστού. Υπάρχουν τρεις κύριοι τύποι μαστογραφίας: η screen-film (με αποθήκευση σε μαγνητική ταινία), η digital (με ψηφιακή αποθήκευση) και η digital breast tomosynthesis. Η μαστογραφία screen-film χρησιμοποιεί τον εξοπλισμό των ακτινών X για την καταγραφή εικόνων. Η digital μαστογραφία, η οποία χρησιμοποιεί πιο εξειδικευμένο μηχανογραφικό εξοπλισμό για να καταγράψει μια ψηφιακή εικόνα του μαστού και παράγει χαμηλότερες δόσεις ακτινοβολίας, αντικατέστησε σε μεγάλο βαθμό τη μαγνητική ταινία. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ψηφιακές μαστογραφίες είναι ακριβέστερες για τις γυναίκες ηλικίας κάτω των 50 ετών και για αυτές που έχουν πυκνό ιστό μαστού (Pisano ED, et al, 2008).

Το 2011, η FDA ενέκρινε τη χρήση της digital breast tomosynthesis ή αλλιώς της τρισδιάστατης (3-D) μαστογραφίας, η οποία κατασκευάζει μια 3-D εικόνα του μαστού με πολλαπλές ακτίνες X υψηλής ανάλυσης, σε συνδυασμό με 2-D εικόνα ψηφιακής μαστογραφίας. Τα οφέλη και οι περιορισμοί αυτού του τύπου μαστογραφίας στην κλινική πράξη, εξακολουθούν να αξιολογούνται (Souza FH, et al, 2013). Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι η προσθήκη της digital breast tomosynthesis στην ψηφιακή μαστογραφία μπορεί να μειώσει τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα και να βελτιώσει ελαφρώς την ανίχνευση του καρκίνου, σε σύγκριση με την απλή ψηφιακή μαστογραφία. Ωστόσο, με τη μέθοδο αυτή, οι γυναίκες φαίνεται ότι λαμβάνουν περίπου τη διπλάσια δόση ακτινοβολίας.

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό οι γυναίκες να εξετάζονται τακτικά, ώστε να αυξάνεται η πιθανότητα να ανιχνευθεί ένας καρκίνος του μαστού, νωρίς, πριν εξαπλωθεί. Η έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου του μαστού με μαστογραφία οδηγεί επίσης σε μεγαλύτερη ποικιλία θεραπευτικών επιλογών, συμπεριλαμβανομένης της λιγότερο εκτεταμένης χειρουργικής

επέμβασης (π.χ. η μερική μαστεκτομή έναντι της ολικής μαστεκτομής) και η χρήση χημειοθεραπείας με λιγότερες σοβαρές παρενέργειες.

Η μαστογραφία οδηγεί μερικές φορές σε εξετάσεις επόμενου βήματος, συμπεριλαμβανομένων των βιοψιών, ενώ δεν υπάρχει πραγματικός κίνδυνος για καρκίνο, γεγονός που αναφέρεται ως ψευδώς θετικό αποτέλεσμα (Hofvind S, et al, 2013). Ένα ψευδώς θετικό αποτέλεσμα συνήθως δίνεται στην πρώτη μαστογραφία μιας γυναίκας. Άλλος παράγοντας που αυξάνει την πιθανότητα ψευδώς θετικού αποτελέσματος είναι η χρήση μετεμμηνοπαυσιακής ορμονοθεραπείας και η ύπαρξη έτσι πιο πυκνών ιστών μαστού στις γυναίκες.



Εικόνα 8. Η μαστογραφία

Η μαγνητική τομογραφία (MRI)

Η επιτροπή εμπειρογνομόνων που συγκλήθηκε από την Αμερικανική Εταιρεία Καρκίνου, το 2007, δημοσίευσε συστάσεις για τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας στην εξέταση γυναικών, που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Η επιτροπή συνέστησε ετήσιο έλεγχο MRI επιπρόσθετα στη μαστογραφία για γυναίκες με υψηλό κίνδυνο (20% - 25% ή μεγαλύτερη), αρχίζοντας από την ηλικία των 30 ετών (Saslow D, et al, 2007).

Η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιεί μαγνητικά πεδία αντί για ακτίνες X, για να παράγει πολύ λεπτομερείς, διατομεακές εικόνες του σώματος. Ένα υλικό αντίθεσης (συνήθως γαδολίνιο) ενίεται σε μια φλέβα για να βελτιώσει την ικανότητα λήψης λεπτομερών εικόνων του ιστού του μαστού. Η MRI θα πρέπει να συμπληρώνει, αλλά όχι να αντικαταστεί, την εξέταση μαστογραφίας (Haas JS, et al, 2016).

Υπερηχογράφημα μαστού

Μερικές φορές χρησιμοποιείται το υπερηχογράφημα του μαστού για την αξιολόγηση μη φυσιολογικών ευρημάτων από τη μαστογραφία ή την κλινική εξέταση. Μελέτες έχουν δείξει ότι το υπερηχογράφημα ανιχνεύει πιο αποτελεσματικά τον καρκίνο απ' ό,τι η μαστογραφία, μόνο όταν εξετάζονται γυναίκες με πυκνό ιστό μαστού. Ωστόσο, αυξάνει επίσης την πιθανότητα ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (Tagliafico AS, et al, 2016).

1.5.8. Θεραπεία του καρκίνου του μαστού

Οι αποφάσεις για τη θεραπεία πραγματοποιούνται από κοινού από τον ασθενή και τον γιατρό, λαμβάνοντας υπόψη το στάδιο και τα βιολογικά χαρακτηριστικά του καρκίνου, την ηλικία του ασθενούς, τη φάση της εμμηνόπαυσης, καθώς και τους κινδύνους και τα οφέλη που συνδέονται με κάθε επιλογή.

***In situ* καρκίνος**

Δεδομένου ότι δεν υπάρχει κάποιος τρόπος να προσδιοριστεί το προοδευτικό δυναμικό μιας βλάβης από το DCIS, η χειρουργική επέμβαση και μερικές φορές η ακτινοβολία ή/και η ορμονοθεραπεία, είναι η συνήθης πορεία δράσης μετά από τη διάγνωση του DCIS. Έρευνες βρίσκονται αυτή τη στιγμή σε εξέλιξη για τον εντοπισμό μοριακών δεικτών για το DCIS που θα μπορούσαν να προβλέψουν την υποτροπή ή την εξέλιξη σε επιθετικό καρκίνο (Francis A, et al, 2015).

Το κλασικό LCIS δεν απαιτεί χειρουργική θεραπεία, δεν ισχύει όμως το ίδιο και για το πιο επιθετικό (πλειομορφικό) LCIS (Wazir U, et al, 2016).

Διηθητικός καρκίνος

Οι περισσότερες γυναίκες με καρκίνο του μαστού σε πρώιμο στάδιο, θα ακολουθήσουν κάποιο είδος χειρουργικής επέμβασης, το οποίο συχνά συνδυάζεται με άλλες θεραπείες για τη μείωση του κινδύνου υποτροπής όπως η ακτινοθεραπεία, η χημειοθεραπεία, η ορμονική θεραπεία, ή/και στοχεύουσα θεραπεία (ACS, 2020). Οι ασθενείς με μεταστατική νόσο θεραπεύονται κυρίως με συστηματικές θεραπείες, οι οποίες μπορούν να περιλαμβάνουν χημειοθεραπεία, στοχεύουσα θεραπεία και ορμονική θεραπεία.

Χειρουργική επέμβαση

Οι πρωταρχικοί στόχοι της χειρουργικής επέμβασης για τον καρκίνο του μαστού είναι να αφαιρεθεί ο όγκος και να καθοριστεί το στάδιο. Η χειρουργική θεραπεία περιλαμβάνει χειρουργική συντήρησης του μαστού (BCS) ή μαστεκτομή. Με τη BCS (επίσης γνωστό ως μερική μαστεκτομή ή lumpectomy), απομακρύνεται μόνο ο καρκινικός ιστός, συν ένα χείλος του φυσιολογικού ιστού (περιθώριο όγκου) (ACS, 2020). Η BCS γενικά δεν είναι επιλογή σε γυναίκες με υψηλό λόγο όγκου προς μαστό, σε εκείνες με πολυκεντρικό καρκίνο ή σε αυτές με φλεγμονώδη ή τοπικά προχωρημένους καρκίνους. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η BCS πρέπει να ακολουθείται από ακτινοβολία στο μαστό και έτσι οι ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για ακτινοθεραπεία του μαστού, όπως αυτές που υποβλήθηκαν σε προηγούμενη ακτινοβολία του μαστού, δεν είναι επίσης υποψήφιοι για BCS. Η απλή ή ολική μαστεκτομή περιλαμβάνει την αφαίρεση ολόκληρου του μαστού. Η τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή περιλαμβάνει την αφαίρεση ολόκληρου του μαστού, συν μια πλήρη ανατομή των μασχαλιαίων λεμφαδένων. Η ριζική μαστεκτομή πραγματοποιείται σπάνια πια, γιατί η αφαίρεση των υποκείμενων μυών του θώρακα δεν είναι απαραίτητη για την απομάκρυνση όλων των καρκίνων στις περισσότερες ασθενείς (Boughey JC, et al, 2016).

Ορισμένες γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού στο ένα στήθος επιλέγουν να αφαιρέσουν και το μη προσβεβλημένο στήθος. Αυτό είναι γνωστό ως αντίπλευρη προφυλακτική μαστεκτομή (CPM) ή διμερής μαστεκτομή. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει αξιοσημείωτη αύξηση του ποσοστού CPM σε γυναίκες που έχουν διαγνωσθεί με διηθητικό καρκίνο του μαστού, καθώς και με DCIS. Αν και η CPM μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης νέου καρκίνου του μαστού διπλασιάζει τον κίνδυνο χειρουργικών επιπλοκών (Lyman GH, et al, 2016).

Τόσο η BCS όσο και η μαστεκτομή συνήθως συνοδεύονται από την απομάκρυνση ενός ή περισσότερων περιφερειακών λεμφο-γαγγλίων από την περιοχή της μασχάλης, για να προσδιοριστεί εάν η ασθένεια έχει εξαπλωθεί πέρα από το στήθος, ενώ βοηθά παράλληλα στη σταδιοποίηση του καρκίνου. Η παρουσία καρκινικών κυττάρων στους λεμφαδένες αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής και έτσι μπορεί να συμβάλει στον προσδιορισμό της ανάγκης περαιτέρω θεραπείας. Η βιοψία λεμφαδένων Sentinel (SLNB) περιλαμβάνει την αφαίρεση και τον έλεγχο επιλεγμένων λεμφαδένων πριν από την εκτομή οποιωνδήποτε άλλων. Μια πλήρη ανατομή των μασχαλιαίων λεμφαδένων (ALND) συχνά ενδείκνυται για ασθενείς με έναν ή περισσότερους μασχαλιαίους λεμφαδένες που βρέθηκαν να περιέχουν καρκινικούς όγκους, πριν από τη χειρουργική επέμβαση (Lyman GH, et al, 2016).

Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία είναι η χρήση δοκών ή σωματιδίων υψηλής ενέργειας για τη θανάτωση των καρκινικών κυττάρων και χρησιμοποιείται συχνά μετά από χειρουργική επέμβαση για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων που παραμένουν στο στήθος, στο θωρακικό τοίχωμα ή στην περιοχή της μασχάλης. Η BCS ακολουθείται σχεδόν πάντοτε από ακτινοθεραπεία επειδή έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής του καρκίνου κατά περίπου 50% στα 10 χρόνια και τον κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του μαστού κατά σχεδόν 20% στα 15 έτη (Hughes KS, et al, 2004). Ωστόσο, η ακτινοθεραπεία δεν είναι απαραίτητη σε γυναίκες ηλικίας 70 ετών και άνω με μικρούς, κακοήθεις, καρκίνους ER+, επειδή δεν έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την επιβίωση σε ασθενείς που λαμβάνουν ορμονική θεραπεία για τουλάχιστον πέντε χρόνια. Ορισμένες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μαστεκτομή, επίσης επωφελούνται από την ακτινοθεραπεία, εάν ο όγκος τους είναι μεγαλύτερος από 5cm, αυξάνεται στους κοντινούς ιστούς ή αν υπάρχει όγκος στους λεμφαδένες. Η ακτινοθεραπεία μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία των συμπτωμάτων του προχωρημένου καρκίνου του μαστού, ειδικά όταν έχει εξαπλωθεί στο κεντρικό νευρικό σύστημα ή στα οστά (Shah C, et al, 2016).

Συστηματική θεραπεία

Η συστηματική θεραπεία είναι η θεραπεία, που ταξιδεύει μέσω της κυκλοφορίας του αίματος και επηρεάζει και θεραπεύει σχεδόν όλα τα μέρη του σώματος. Η συστηματική θεραπεία περιλαμβάνει τη χημειοθεραπεία, την ορμονοθεραπεία και τη στοχεύουσα θεραπεία, οι οποίες λειτουργούν με διάφορους μηχανισμούς (ACS, 2020). Για παράδειγμα, τα φάρμακα χημειοθεραπείας λειτουργούν γενικά επιτιθέμενα σε κύτταρα που αναπτύσσονται γρήγορα, όπως είναι τα καρκινικά κύτταρα. Η ορμονοθεραπεία λειτουργεί είτε εμποδίζοντας τις φυσικές ορμόνες του σώματος είτε μειώνοντας τα επίπεδα αυτών των ορμονών, οι οποίες μπορούν να δράσουν για την πρόωση της ανάπτυξης ορισμένων καρκίνων (Mauri D, et al, 2005). Τα στοχοθετημένα φάρμακα δρουν προσβάλλοντας συγκεκριμένα μόρια εντός ή επί των κυττάρων, τα οποία μπορεί να είναι πιο κοινά ή ενεργά σε καρκινικά κύτταρα.

Χημειοθεραπεία

Το όφελος της χημειοθεραπείας εξαρτάται από πολλαπλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του μεγέθους του όγκου, του αριθμού των εμπλεκόμενων λεμφαδένων, της παρουσίας υποδοχέων οιστρογόνου ή προγεστερόνης και η υπερ-έκφρασης του HER2 στα

καρκινικά κύτταρα (Carey LA, et al, 2007). Οι τριπλοί αρνητικοί και οι καρκίνοι του μαστού HER2+ τείνουν να είναι πιο ευαίσθητοι στη χημειοθεραπεία από τους ER+ όγκους.

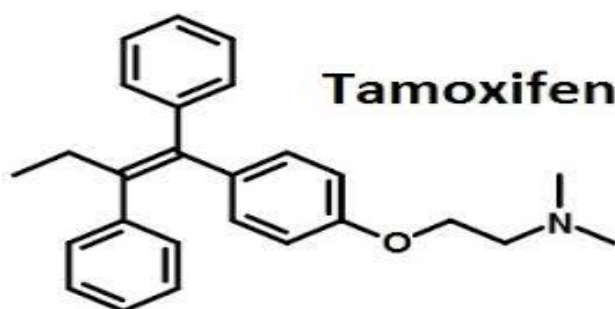
Έρευνες έχουν δείξει ότι οι συνδυασμοί φαρμάκων είναι αποτελεσματικότεροι από ότι ένα φάρμακο από μόνο του, για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού σε πρώιμο στάδιο και υπάρχουν αρκετές επιλογές για την επιλογή ενός χημειοθεραπευτικού σχήματος. Συνήθως χορηγούνται για 3 έως 6 μήνες (Sparano JA, et al, 2015).

Θεραπεία με ορμόνες (αντι-οιστρογόνα)

Το οιστρογόνο, μια ορμόνη που παράγεται από τις ωοθήκες αλλά και σε άλλους ιστούς, προωθεί την ανάπτυξη ER+ καρκίνων του μαστού (Burstein HJ, et al, 2014). Οι ασθενείς με αυτούς τους όγκους μπορούν να λάβουν ορμονοθεραπεία για να μειώσουν τα επίπεδα οιστρογόνων ή να εμποδίσουν τις επιδράσεις των οιστρογόνων στην ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων.

Αυτά τα φάρμακα είναι διαφορετικά από την εμμηνοπαυσιακή ορμονοθεραπεία, τα οποία στην πραγματικότητα αυξάνουν τα επίπεδα των ορμονών. Η ορμονική θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού, μπορεί να είναι διαφορετική στις προεμμηνοπαυσιακές και τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

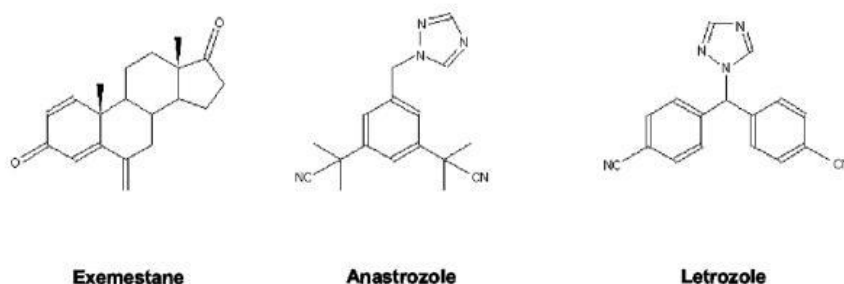
Η **ταμοξιφαίνη** (tamoxifen) είναι ένα φάρμακο, που εμποδίζει τις επιδράσεις του οιστρογόνου στον ιστό του μαστού αλλά έχει οιστρογονικές επιδράσεις και σε άλλους ιστούς, όπως το ήπαρ, η μήτρα και τα οστά. Η ταμοξιφαίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία τόσο του πρώιμου όσο και του προχωρημένου ER+ καρκίνου του μαστού, στις γυναίκες πριν και μετά την εμμηνόπαυση (Burstein HJ, et al, 2014).



Εικόνα 9. Η χημική δομή της ταμοξιφαίνης

Οι **αναστολείς της αρωματάσης (AIs)**, όπως η **λετροζόλη** (letrozole), η **αναστροζόλη** (anastrozole) και η **εξεμεστάνη** (exemestane), είναι μια άλλη κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία τόσο του πρώιμου όσο και του προχωρημένου καρκίνου του

μαστού. Οι κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία συνιστούν ότι οι AIs πρέπει συνήθως να συμπεριλαμβάνονται στη θεραπεία των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με καρκίνο του στήθους ER+. Παρόλο που οι AIs έχουν λιγότερες σοβαρές παρενέργειες από την ταμοξιφαίνη, μπορούν να προκαλέσουν οστεοπόρωση (με προκύπτον κατάγματα οστών), πόνο στις αρθρώσεις και άλλα μυοσκελετικά συμπτώματα. Οι κλινικές δοκιμές συνεχίζουν να αξιολογούν τον βέλτιστο χρόνο και τη διάρκεια αυτών των θεραπειών.



Εικόνα 10. Χημική δομή αναστολέων της αρωματάσης

Ο βασικός πυρήνας της θεραπείας για τις περισσότερες προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με όγκους ER+ είναι η ταμοξιφαίνη. Ορισμένες γυναίκες μπορούν επίσης να ωφεληθούν από τη χειρουργική αφαίρεση (ωοθηκεκτομή) ή χημική καταστολή των ωοθηκών, οι οποίες αποτελούν την κύρια πηγή οιστρογόνου πριν την εμμηνόπαυση. Η πιθανή αναστρέψιμη καταστολή των ωοθηκών μπορεί να επιτευχθεί με μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται ανάλογα της ορμόνης απελευθέρωσης της ωχρινοποιητικής ορμόνης (LHRH). Η καταστολή των ωοθηκών μπορεί επίσης να επιτρέψει τη χρήση των AIs σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Pagani O, et al, 2014).

Το Fulvestrant είναι μια άλλη θεραπεία που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού. Πρόκειται για ένα αντι-οιστρογόνο, που χορηγείται με ενδομυϊκή ένεση και μειώνει τον αριθμό των υποδοχέων οιστρογόνων και εμποδίζοντας έτσι τη δέσμευση των οιστρογόνων.

Στοχεύουσα θεραπεία

Περίπου το 17% των καρκίνων του μαστού υπερεκφράζουν τη αυξητική πρωτεΐνη HER2/neu, και πολλαπλά φάρμακα έχουν πλέον εγκριθεί για τη θεραπεία αυτού του υποτύπου.

Η τραστοζουμάμπη (trastuzumab), το πρώτο εγκεκριμένο φάρμακο, είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (ανοσοθεραπεία), που στοχεύει άμεσα την πρωτεΐνη HER2. Τα

συνδυασμένα αποτελέσματα δύο μεγάλων δοκιμών δείχνουν ότι η προσθήκη τραστοζουμάμπης σε τυποποιημένη χημειοθεραπεία για καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου HER2+ μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής και θανάτου κατά 52% και 33%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία μόνο. Έχουν αναπτυχθεί αρκετά νεότερα φάρμακα που στοχεύουν την πρωτεΐνη HER2, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με την τραστοζουμάμπη ή εάν η τραστοζουμάμπη δε λειτουργεί πλέον (Romond EH, et al, 2005).

Άλλοι τύποι στοχεύουσων θεραπειών μπορούν να χρησιμοποιηθούν μαζί με τους αναστολείς της αρωματάσης σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού ER+, όπου καθιστούν αυτές τις θεραπείες ορμονών πιο αποτελεσματικές.

ΜΕΡΟΣ 2^ο: ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

2. ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

2.1. Ιστορική αναδρομή

Η κατάθλιψη συναντάται από την απαρχή, σχεδόν, της ανθρώπινης κοινωνίας, από την Αίγυπτο και τους λαούς της Μεσοποταμίας μέχρι και στην αρχαία Ελλάδα. (Kalinowska S, et al, 2013). Ο ίδιος ο Ιπποκράτης (460 - 370π.Χ.) άλλωστε πρώτος επικαλέστηκε τις έννοιες της μελαγχολίας και της μανίας.

Ο Γερμανός Ψυχίατρος Emil Kraepelin τον 19ο αιώνα, χρησιμοποιεί την έννοια «Μανιοκαταθλιπτική Ψύχωση» την οποία κατατάσσει σε διαφορετική κατηγορία από αυτή της σχιζοφρένειας (Mondimore F, 2005).

2.2. Τι ονομάζεται στην ψυχιατρική ως κατάθλιψη

Ο όρος κατάθλιψη χρησιμοποιείται με διαφορετική και πιο απλή έννοια στην καθημερινή ζωή, υποδηλώνοντας τη δυσάρεστη και δεινή διάθεση, η οποία θεωρείται αναμενόμενη έπειτα από το θάνατο ενός αγαπημένου προσώπου, έναν επίπονο χωρισμό κ.α. (Sadock B, et al, 2014). Η αίσθηση αυτή όμως έχει σύντομη διάρκεια και δεν παρουσιάζει μόνιμες επιπτώσεις στη σωματική και πνευματική λειτουργία των ανθρώπων, σε αντίθεση με την ψυχιατρική κατάθλιψη (νόσος), της οποίας τα αρνητικά και άσχημα συναισθήματα επιμένουν για μεγάλα χρονικά διαστήματα και είναι έντονα. Η κατάθλιψη αν και αποτελεί μία μείζονος σημασίας ιατρική νόσο με άμεσες και πιθανόν καταστροφικές (αυτοκτονικές) επιδράσεις στη ζωή ενός ατόμου, θεωρείται σήμερα θεραπεύσιμη (Kalinowska S, et al, 2013).

Τα συμπτώματα της κατάθλιψης μπορεί να ποικίλουν από ήπια έως σοβαρά και μπορεί να περιλαμβάνουν:

- Αίσθημα θλίψης
- Απώλεια ενδιαφέροντος ή ευχαρίστησης σε δραστηριότητες
- Αλλαγές στην όρεξη (απώλεια βάρους ή αύξηση, που δεν σχετίζεται με τη δίαιτα)
- Προβλήματα στον ύπνο (μείωση ή αύξηση)
- Απώλεια ενέργειας ή αυξημένη κόπωση
- Αύξηση της άσκοπης σωματικής δραστηριότητας ή επιβράδυνση κινήσεων και ομιλίας (πράξεις που μπορούν να παρατηρηθούν από άλλους)
- Αίσθημα ενοχής

- Δυσκολία σκέψης, συγκέντρωσης ή λήψης αποφάσεων
- Σκέψεις θανάτου ή αυτοκτονίας



Τα συμπτώματα της κατάθλιψης

Τα συμπτώματα πρέπει να διαρκούν τουλάχιστον δύο εβδομάδες για τη διάγνωση της κατάθλιψης. Επίσης, άλλες ιατρικές παθήσεις (π.χ. προβλήματα θυρεοειδούς, όγκος στον εγκέφαλο ή ανεπάρκεια βιταμινών) μπορούν να μιμηθούν τα συμπτώματα κατάθλιψης, οπότε είναι σημαντικό να αποκλειστούν τα γενικά ιατρικά αίτια.

Η κατάθλιψη επηρεάζει κατά εκτίμηση 1 στους 15 ενήλικες (6,7%) κάθε έτος. Επίσης 1 στους 6 ανθρώπους (16,6%) θα βιώσει κατάθλιψη κάποια στιγμή στη ζωή του (Gujral S, et al, 2017). Η κατάθλιψη μπορεί να χτυπήσει ανά πάσα στιγμή, αλλά κατά μέσο όρο εμφανίζεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια των τελευταίων εφηβικών χρόνων έως την ηλικία των 25 ετών. Οι γυναίκες είναι πιο πιθανό από τους άνδρες να υποφέρουν από κατάθλιψη. Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι το ένα τρίτο των γυναικών θα παρουσιάσει ένα μεγάλο καταθλιπτικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της ζωής του. Η διαφορά αυτή δεν έχει εξηγηθεί και οφείλεται κυρίως σε ένα συνδυασμό γενετικών και ψυχοκοινωνικών παραγόντων. Επιπλέον παράγοντας είναι το γεγονός, ότι οι γυναίκες παραδέχονται πιο εύκολα από τους άνδρες τα καταθλιπτικά τους συμπτώματα στις επιδημιολογικές μελέτες (Gujral S, et al, 2017).

Η κατάθλιψη μπορεί να επηρεάσει οποιονδήποτε, ακόμα και ένα άτομο που φαίνεται να ζει σε σχετικά ιδανικές συνθήκες. Αρκετοί παράγοντες μπορούν να παίξουν ρόλο στην κατάθλιψη και αυτοί αφορούν τόσο βιοχημικής και γενετικής προδιάθεσης όσο και στοιχεία του περιβάλλοντος ή της προσωπικότητας του ατόμου (Gujral S, et al, 2017).

Άλλες Καταθλιπτικές Διαταραχές (Sadock B, et al, 2009):

Δυσθυμία: Καταθλιπτικά συμπτώματα μικρής ως μέτριας έντασης αλλά μεγάλης διάρκειας χωρίς ύφεση για τουλάχιστον 2 χρόνια.

Ελάσσων κατάθλιψη: Καταθλιπτικά συμπτώματα μικρής έντασης και μικρής διάρκειας για τουλάχιστον 2 εβδομάδες.

Βραχεία διαλείπουσα κατάθλιψη: Καταθλιπτικά συμπτώματα όπως της μείζονος κατάθλιψης αλλά με μικρή διάρκεια 2 εβδομάδων το μέγιστο.

Προεμμηνορρυσιακή δυσφορική διαταραχή: Καταθλιπτικά συμπτώματα μικρής έντασης σε γυναίκες με έναρξη λίγες μέρες πριν την έμμηνο ρύση έως λίγες μέρες μετά.

Διαταραχή Προσαρμογής με κατάθλιψη: Καταθλιπτικά συμπτώματα ποικίλης έντασης και διάρκειας όχι πάνω από 2 μήνες που οφείλονται σε εξωγενή ψυχοπνευστικό παράγοντα.

Καταθλιπτική Ψευδοάνοια: Σύνδρομο με ηλικία εμφάνισης άνω των 50 ετών που μεταξύ των καταθλιπτικών συμπτωμάτων υπερτερεί η διαταραχή των γνωστικών λειτουργιών όπως η μνήμη, η προσοχή, η συγκέντρωση και προσομοιάζει με άνοια.

Αγχώδης κατάθλιψη: Έντονη η παρουσία του άγχους μεταξύ των συμπτωμάτων της κατάθλιψης.

Τέλος καταθλιπτικά συμπτώματα αποτελούν συχνά μέρος άλλων ψυχιατρικών διαταραχών (αναφέρονται ενδεικτικά οι σπουδαιότερες) (Lempriere T, et al, 1995):

Διπολική Διαταραχή I & II: Περιλαμβάνει οπωσδήποτε μανιακά ή υπομανιακά επεισόδια και κατά το πλείστον εναλλαγή τους με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια (διπολική κατάθλιψη). Ο όρος διπολική αναφέρεται στους 2 αντίθετους συναισθηματικούς πόλους ή καταστάσεις που μπορεί να εμφανιστούν στην πορεία της διαταραχής. Η μία είναι η καταθλιπτική φάση, ενώ η άλλη είναι μια κατάσταση παθολογικά ανεβασμένης διάθεσης, ευφορίας. Αναλόγως με το μέγεθος της τελευταίας (καθώς και κάποιων άλλων κριτηρίων) αναφερόμαστε σε μανία/μανιακό επεισόδιο (Διπολική I) ή υπομανία/υπομανιακό επεισόδιο (Διπολική II). Η υπομανία εξ ορισμού είναι μικρότερης έντασης και διάρκειας. Ο χαρακτηρισμός της μείζονος κατάθλιψης ως μονοπολική υποδηλώνει την ύπαρξη μόνο του ενός συναισθηματικού πόλου.

Σχιζοφρένεια: Καταθλιπτικά συμπτώματα που εμφανίζονται σε περιόδους ύφεσης των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας (μεταψυχωτική κατάθλιψη).

Κυκλοθυμική Διαταραχή: Καταθλιπτικά συμπτώματα μικρής ως μέτριας έντασης σε εναλλαγή με υπομανιακά επεισόδια για τουλάχιστον 2 χρόνια.

2.3. Θεραπευτικές προσεγγίσεις για την κατάθλιψη

Η κατάθλιψη θεραπεύεται σε μεγάλο ποσοστό (80% - 90%) των ασθενών, είτε στο σύνολο είτε σε μέρος των συμπτωμάτων τους. Η ψυχοθεραπευτική προσέγγιση και ο συνδυασμός αυτής με άλλες φαρμακευτικές (αντικαταθλιπτικά φάρμακα) και μη (ηλεκτροσπασμοθεραπεία, αυτοβοήθεια) τεχνικές, με ταυτόχρονη και προσεκτική λήψη ιστορικού, δύνανται να οδηγήσουν στην ίασή της (Driot D, et al, 2017).

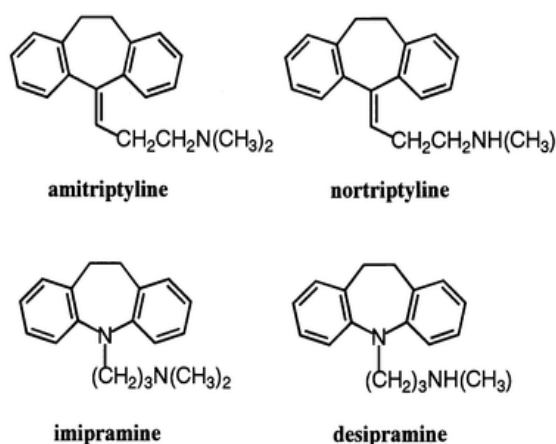
Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα

Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα διακρίνονται στις παρακάτω ομάδες (Driot D, et al, 2017):

- Τρικυκλικά
- Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)
- Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης - νοραδρεναλίνης (SNRIs)
- Αναστολείς της MAO (MAO-I)
- Ετεροκυκλικά (2^{ης} ή 3^{ης} γενιάς)

Συχνή αιτία της αποτυχίας της αντικαταθλιπτικής θεραπείας είναι η ανεπαρκής δοσολογία και ο ανεπαρκής χρόνος θεραπείας. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται και να καθησυχάζεται για τις αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, που μπορεί να είναι ενοχλητικές, ιδίως στην αρχή της θεραπείας, καθώς και για τον απαιτούμενο χρόνο εμφάνισης του επιθυμητού αποτελέσματος (2 - 4 εβδομάδες).

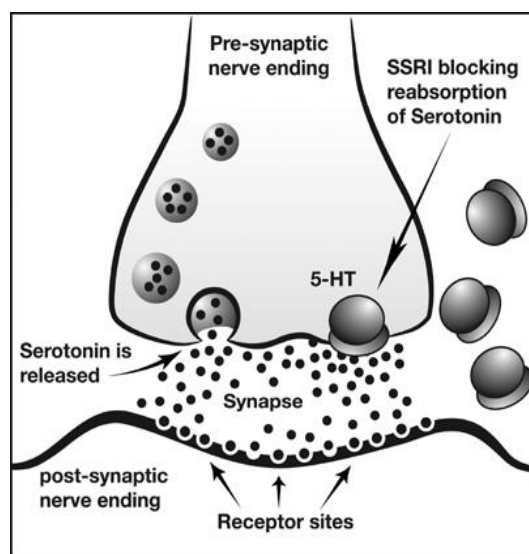
Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά: κλομιπραμίνη, αμυτριπτιλίνη, ιμιπραμίνη, δοξεπίνη κ.α (Driot D, et al, 2017). Μεταβολίζονται από τα ένζυμα του CYP και με σύζευξή τους με τα γλυκορουνίδια. Περίπου 7% των ασθενών εξαιτίας του αλληλόμορφου του CYP2D6, μπορεί να εμφανίζει επιβράδυνση του μεταβολισμού έως και 30 φορές. Δρουν αναστέλλοντας τις αντλίες επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης. Η θεραπευτική τους δράση στην αντιμετώπιση της μείζονος κατάθλιψης είναι αδιαμφισβήτητη και θεωρούνται πιο αποτελεσματικά από τα αντικαταθλιπτικά νέας γενιάς. Παρόλα αυτά λόγω του στενού θεραπευτικού τους εύρους, των ανεπιθύμητων παρενεργειών τους (αποκλείουν και τους μουσκαρινικούς τους ισταμινικούς, τους σεροτονινεργικούς και α-αδρενεργικούς υποδοχείς) και της αλληλεπίδρασής τους με άλλα φάρμακα, δεν αποτελούν πλέον λύση πρώτης γραμμής.



Εικόνα 11. Χημική δομή των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών

Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs): φλουοξετίνη, φλουβοξαμίνη, παροξετίνη, σιταλοπράμη κ.α (Driot D, et al, 2017). Έχουν διαφορετική χημική δομή, που αναστέλλουν επιλεκτικά την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης. Χρησιμοποιούνται γιατί έχουν λιγότερες αντιχολινεργικές δράσεις και μικρότερη καρδιακή τοξικότητα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα της κατηγορίας αυτής αποτελεί η φλουοξετίνη. Είναι εξίσου αποτελεσματική με τα τρικυκλικά ενώ δεν έχει αντιχολινεργικές δράσεις και δεν προκαλεί ορθοστατική υπόταση και αύξηση του σωματικού βάρους.

Μεταβολίζονται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Στο μεταβολισμό των περισσότερων συμμετέχει το CYP2D6, στο οποίο φαίνεται να έχουν ανασταλτική δράση παρεμβαίνοντας έτσι και στο μεταβολισμό άλλων φαρμάκων.

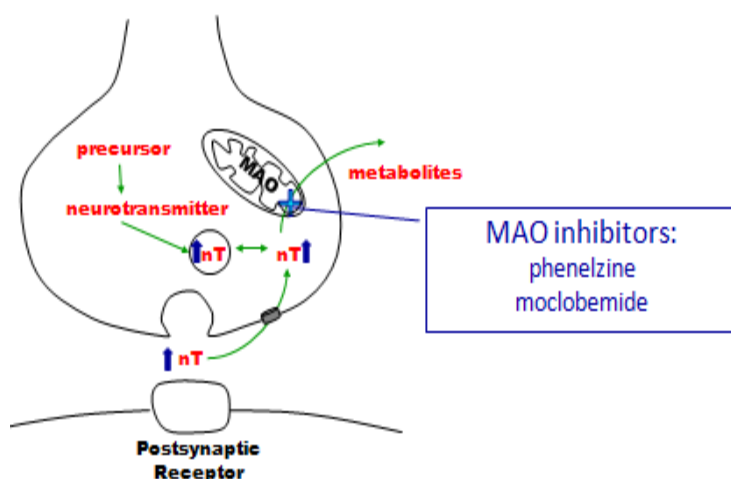


Εικόνα 12. Μηχανισμός δράσης των SSRIs

Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νοραδρεναλίνης (SNRIs): βενλαφαξίνη, ντουλοξετίνη, λεβομιλβασιρπάνη (Driot D, et al, 2017). Δρουν και σε μεταφορείς νοραδρεναλίνης, που δομικά μοιάζουν με αυτούς της σεροτονίνης. Μπορεί να είναι αποτελεσματικοί σε περιπτώσεις ασθενών, στους οποίους δεν δρουν τα προηγούμενα φάρμακα, με λιγότερες παρενέργειες από αυτές των τρικυκλικών, ενώ δρουν παρόμοια.

Αναστολείς της MAO (MAO-I): Η μονοαμινοξειδάση είναι ένα μιτοχονδριακό ένζυμο που απαμινώνει οξειδωτικά μόρια νευροδιαβιβαστών (Driot D, et al, 2017). Οι αναστολείς της την αδρανοποιούν μόνιμα ή αναστρέψιμα, σχηματίζοντας μαζί της σταθερά συμπλέγματα. Αποτέλεσμα είναι να αυξηθεί η συγκέντρωση των νευροδιαβιβαστών στο προσυναπτικό νευρώνα. Οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης, όταν δεν είναι δυνατή η χρήση τρικυκλικών καθώς και για την αντιμετώπιση φοβικών καταστάσεων και της άτυπης κατάθλιψης. Έχουν βραδύ χρόνο δράσης και απορροφούνται εύκολα από το γαστρεντερικό σύστημα.

Η χρήση τους είναι περιορισμένοι εξαιτίας των πολλών αλληλεπιδράσεων τους με τρόφιμα. Αναστέλλουν οξειδάσες που καταλύουν την οξειδωτική απαμίνωση συστατικών της τροφής όπως είναι η τυραμίνη, που προκαλεί απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων αποθηκευμένων κατεχολαμινών, αυξάνοντας τη συγκέντρωσή τους στο συνοπτικό χάσμα.



Εικόνα 13. Μηχανισμός δράσης των αναστολέων της MAO

Ετεροκυκλικά αντικαταθληπτικά: αποτελούν μια ομάδα μεικτών παραγόντων και δρουν με διάφορους μηχανισμούς (Driot D, et al, 2017). Πολλές φορές δίνονται συνδυαστικά με αντικαταθληπτικά άλλων κατηγοριών όπως τους SSRIs και τους SNRIs. Εδώ ανήκουν η μιρταζαπίνη, η βουπροπιόνη, η τραζοδόνη και η νεφαδοζόνη.

ΜΕΡΟΣ 3^ο: ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

3. ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

3.1. Γενικά

Οι εκτιμήσεις της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO) για τη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου προβλέπουν μια εκθετική αύξηση μέχρι το έτος 2030, με τον ετήσιο αριθμό νέων υποθέσεων να αυξάνεται από 14,1 εκατομμύρια το 2012, σε 21,6 εκατομμύρια το 2030, ενώ οι θάνατοι λόγω καρκίνου να αυξάνονται από 8,8 εκατομμύρια παγκοσμίως το 2015, σε περισσότερους από 12 εκατομμύρια το χρόνο έως το 2030 (Sotelo JL, et al, 2014). Ταυτόχρονα, οι προηγμένες διαγνώσεις αλλά και οι βελτιώσεις στις θεραπείες του καρκίνου έχουν επίσης οδηγήσει σε αύξηση της επιβίωσης, οδηγώντας έτσι σε περισσότερους από 300 εκατομμύρια επιζώντες από την ασθένεια, σε όλο τον κόσμο.

Σημαντικό είναι μέσα σε όλα αυτά τα νούμερα να μελετήσουμε όμως και τις ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις της νόσου, συμπεριλαμβανομένων των συναισθηματικών συνεπειών, τις ανάγκες υποστηρικτικής φροντίδας και τελικά την ποιότητα ζωής των ασθενών με καρκίνο αλλά και των οικογενειών τους. Είναι γεγονός ότι ο καρκίνος δεν αποτελεί μόνο μια σειρά από πολύ διαφορετικές ασθένειες, που απαιτούν πολύπλοκες και πολύ-επιστημονικές θεραπευτικές προσεγγίσεις, αλλά και ένα πολύ αγχωτικό γεγονός με σημαντικές ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις, οι οποίες σχετίζονται με τη σωματική, τη συναισθηματική, την πνευματική υπόσταση του ασθενή, ακόμα όμως και με τις διαπροσωπικές του σχέσεις. Όλες οι πτυχές της ζωής, συμπεριλαμβανομένων των παραμέτρων του χρόνου (π.χ. το παρελθόν, το παρόν και το μέλλον), του χώρου (π.χ. το δικό του ατομικό χώρο, το δικό του σπίτι, και το δικό του παγκόσμιο πλαίσιο) και της ύπαρξης (π.χ. αντιπαράθεση με το θάνατο) μεταβάλλονται από τη διάγνωση και τη θεραπεία, την ανάκτηση και τη μακροχρόνια φροντίδα και επιβίωση, ως το τέλος της ζωής των ασθενών (Sotelo JL, et al, 2014).

Πρόσφατες μελέτες έχουν εξετάσει τις ψυχολογικές συνέπειες της νόσου του καρκίνου, δείχνοντας ότι, σε φυσικό (σωματικό) επίπεδο, η ίδια η ασθένεια και οι θεραπείες της, έχουν εμφανείς επιπτώσεις στην εικόνα του σώματος, με σχετικές διαφορές μεταξύ των «ορατών καρκίνων» (π.χ. του καρκίνου του μαστού, του αυχένα) και των «λιγότερο ορατών καρκίνων» (π.χ. λευχαιμία και καρκίνος του πνεύμονα) (Barrera I, et al, 2014). Επίσης ο τύπος της θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής επέμβασης, της ακτινοθεραπείας, της ανοσοθεραπείας και της ορμονικής θεραπείας, έχει επίσης σημαντικές επιπτώσεις εξαιτίας στην εικόνα των ασθενών, εξαιτίας των πιθανών φυσικών αλλαγών που μπορεί να πραγματοποιηθούν (π.χ. ακρωτηριασμοί, τριχόπτωση) και των διαφόρων συμπτωμάτων (π.χ. πόνος, ναυτία και κόπωση).

Η αβεβαιότητα, η αστάθεια της συναισθηματικής κατάστασης ενός ατόμου (π.χ. φόβοι, άγχος, ανησυχίες και θλίψη), η ανάγκη εξάρτησης από άλλους, η μείωση της αυτοεκτίμησης, η αλλαγή της προοπτικής για το μέλλον και η απειλή του πιθανού θανάτου αποτελούν μερικά παραδείγματα του πλήθους των συναισθηματικών επιδράσεων και των εμπειριών των καρκινοπαθών, που πρέπει να αντιμετωπίσουν κατά τη διάρκεια της ασθένειας (Barrera I, et al, 2014). Η κοινωνική και διαπροσωπική διάσταση τους επηρεάζεται επίσης από τον καρκίνο και τη θεραπεία του. Η αίσθηση του «ανήκειν», η επικοινωνία στην οικογένεια και στο πεδίο της ευρύτερης εργασίας, η κοινωνική συμμετοχή στην κοινότητα, απειλούνται ή επηρεάζονται επίσης από τον καρκίνο. Τα συναισθήματα της μοναξιάς και της εγκατάλειψης, τα προβλήματα της επιστροφής στην εργασία, η περιθωριοποίηση ή ακόμα και ο στιγματισμός, είναι τα κοινά θέματα που αναφέρουν οι ασθενείς με καρκίνο.

Όλες αυτές οι πτυχές είναι εμφανείς σε διάφορες φάσεις της ασθένειας από τη διάγνωση έως την επιβίωση (π.χ. ύφεση, υποτροπή, εξέλιξη, και το τέλος της ζωής) (Barrera I, et al, 2014). Οι ασθενείς με καρκίνο μπορεί να υιοθετήσουν διάφορα στυλ συναισθηματικής, γνωστικής και συμπεριφορικής απάντησης στην ασθένεια. Έχει αποδειχθεί ότι ορισμένες στάσεις, όπως ένα αγωνιστικό πνεύμα (δηλαδή η τάση να αντιμετωπίζουμε ενεργά την ασθένεια) φαίνεται να ευνοούν την προσαρμογή στη νόσο, ενώ άλλες, όπως η απελπισία (δηλαδή μια απαισιόδοξη στάση απέναντι στην ασθένεια), η ανησυχία η άρνηση, τείνουν να συνδέονται με χειρότερη προσαρμογή στην ασθένεια και με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου. Η ανησυχία, στην πραγματικότητα, είναι αρκετά συχνή στους ασθενείς με καρκίνο και έχει μελετηθεί ιδιαίτερα τα τελευταία 20 χρόνια.

Πολλοί ασθενείς με καρκίνο αντιμετωπίζουν προβλήματα προσαρμογής κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με «φυσιολογικές» ψυχολογικές αποκρίσεις (π.χ. θλίψη και ανησυχία, τα οποία όμως μπορούν να μετατραπούν σε πιο σημαντικές κλινικές καταστάσεις, που χαρακτηρίζονται από συμπτώματα άγχους, καταθλιπτικών διαταραχών ή άλλων ψυχοπαθολογικών καταστάσεων (Barrera I, et al, 2014). Αρκετοί παράγοντες έχουν εκτιμηθεί ως παράμετροι εμφάνισης ψυχοπαθολογικού καταστάσεων, όπως το προηγούμενο ιστορικό ψυχιατρικής διαταραχής, η ανεπαρκής ή η κακή κοινωνική υποστήριξη, και το φύλο (οι γυναίκες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο).

Παρά τα ευρήματα αυτά και τις επιπτώσεις τους στην κλινική φροντίδα, τα ψυχοκοινωνικά προβλήματα στον καρκίνο εξακολουθούν να υποτιμούνται. Οι επαγγελματίες του τομέα του καρκίνου τείνουν να συγχέουν τα κλινικά ευρήματα (αίσθημα απελπισίας, αυτοκτονίας) ή τις διαταραχές άγχους, με τη συνήθη θλίψη και την ανησυχία, και με τη λανθασμένη πεποίθηση ότι «είναι φυσιολογικό να αισθάνεσαι λυπημένος ή ανήσυχος λόγω του καρκίνου» (Sotelo JL, et al, 2014).

3.2. ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

3.2.1. Γενικά

Στην Ελλάδα 1 στις 12 γυναίκες έχει πιθανότητα να αναπτύξει καρκίνο του μαστού, στη διάρκεια της ζωής της (Triantafyllidou O, et al, 2015). Η έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του μαστού στις γυναίκες και η χρήση της συστηματικής θεραπείας έχουν αυξήσει την πιθανότητα επιβίωσης από τη νόσο. Συνολικά, οι γυναίκες με καρκίνο μαστού μετά το τέλος της θεραπείας, έχουν τα ίδια επίπεδα λειτουργικότητας και ποιότητας ζωής σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ενώ οι γυναίκες που λαμβάνουν συστηματική θεραπεία έχουν χαμηλότερα επίπεδα λειτουργικότητας (McCaughan E, et al, 2017). Αν και η ψυχολογική επίδραση της διάγνωσης και της θεραπείας είναι καλά τεκμηριωμένη, λιγότερα είναι γνωστά σχετικά με τον επιπολασμό της κατάθλιψης, καθώς και με τους παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στην εμφάνιση της κατάθλιψης και του άγχους μετά το πρώτο έτος. Έτσι, οι επιπτώσεις του καρκίνου στην ψυχολογική κατάσταση της ασθενούς αποτελούν εδώ και δεκαετίες αντικείμενο μελέτης από ιατρούς και ψυχολόγους.

Στην περίπτωση του καρκίνου του μαστού, οι ασθενείς συχνά βιώνουν αισθήματα άγχους και κατάθλιψης τα οποία επηρεάζουν τόσο τις ίδιες όσο και τις οικογένειές τους (Irrazaval O ME, et al, 2016). Τα αισθήματα αυτά εμφανίζονται είτε ως αποτέλεσμα της ίδιας της ασθένειας είτε ως παρενέργεια της θεραπείας. Έτσι προκύπτει μια ιδιαίτερα αυξημένη αναγκαιότητα συσχέτισης της κατάθλιψης και του άγχους των γυναικών με το καρκίνο του μαστού.

3.2.2. Μηχανισμοί προσαρμογής και αντιμετώπισης του καρκίνου του μαστού

Η αντιμετώπιση ενός τόσο σοβαρού νοσήματος όπως είναι ο καρκίνος, κάνει κάθε άνθρωπο να προσπαθεί να προσαρμοστεί στη νέα κατάσταση, ώστε να αντιμετωπίσει καλύτερα τον κίνδυνο για την ζωή του. Αρωγοί σε αυτή την προσπάθεια είναι οι οικείοι του ασθενούς, αλλά ούτως ή άλλως, η προσπάθεια αυτή δε στέφεται πάντοτε με επιτυχία (Barrera I, et al, 2014). Οι βασικότεροι μηχανισμοί που χρησιμοποιεί ένας ασθενής για την προσαρμογή του σε μια κατάσταση δυνητικά θανατηφόρο είναι οι παρακάτω:

α) Άρνηση: Το άτομο που νοσεί αρνείται ενεργητικά κάθε ένδειξη που συνηγορεί ότι πάσχει από σοβαρό νόσημα. Στην περίπτωση του καρκίνου του μαστού π.χ. αρνείται κατηγορηματικά τη διάγνωση, ενώ δικαιολογεί την χειρουργική επέμβαση με λόγια όπως: «δεν ήταν κάτι σοβαρό, απλώς έβγαλαν το στήθος για λόγους προληπτικούς». Οι γυναίκες αυτές δεν

μιλούν ποτέ από μόνες τους για το θέμα και κλείνουν γρήγορα τη συζήτηση όταν αναφερθεί από άλλους.

β) Μαχητικότητα: Η ασθενής είναι αποφασισμένη να πολεμήσει και να νικήσει. Κρατάει θετική στάση, ελπίζει και συνήθως ψάχνει μόνη της για να συλλέξει όσες περισσότερες πληροφορίες μπορεί σχετικά με το νόσημά της και την αντιμετώπισή του. Συνήθως ρωτούν το γιατρό τους για να μάθουν λεπτομέρειες για την κατάστασή τους ή άλλες φίλες τους που τυχαίνει να πάσχουν από το ίδιο νόσημα, και μπορεί να αισθάνονται τυχερές που το «ανακάλυψαν γρήγορα».

γ) Στωική αποδοχή: Οι ασθενείς αυτές δέχονται τη διάγνωση. Δεν αναζητούν πληροφορίες για αυτήν, εκτός αν προκύψουν καινούργια συμπτώματα και γενικά συνεχίζουν να ζουν όπως πρώτα, χωρίς να ασχολούνται ιδιαίτερα με το νόσημά τους.

δ) Αποδοχή με συνοδό άγχος/θλίψη: Οι ασθενείς αυτές αντιδρούν στη διάγνωση με υπερβολικό άγχος ή/και θλίψη. Όπως και οι γυναίκες με μαχητικό πνεύμα, επιδιώκουν ενεργητικά να μάθουν όσες περισσότερες πληροφορίες μπορούν, αλλά αντίθετα από τις πρώτες έχουν την τάση να τις ερμηνεύουν με τρόπο αρνητικό και απαισιόδοξο. Πάντως, είναι ικανές να αντεπεξέλθουν στις καθημερινές δραστηριότητές τους.

ε) Απελπισία: Οι γυναίκες αυτές φαίνεται να έχουν κυριευτεί απόλυτα από τη διάγνωση. Θεωρούν ότι είναι συνεχώς άρρωστες είτε έχουν είτε δεν έχουν συμπτώματα, και μερικές φορές ενεργούν σαν να πρόκειται να καταλήξουν άμεσα. Η καθημερινή τους λειτουργικότητα είναι απόλυτα επηρεασμένη και αποδιοργανωμένη.

Σε γενικές γραμμές είναι πιθανό μια ασθενής να χρησιμοποιεί συνειδητά ή υποσυνειδητά παραπάνω από έναν μηχανισμούς εκ των ανωτέρω, προκειμένου να καταπολεμήσει όπως εκείνη πιστεύει, την ασθένειά της. Επιπροσθέτως, η χρήση του κάθε μηχανισμού εξαρτάται και από το βαθμό αποδοχής του από τους οικείους της ασθενούς. Σε όλες όμως τις περιπτώσεις, οι ασθενείς θεωρούν τους παραπάνω μηχανισμούς βασικούς για την έστω πρόσκαιρη ψυχική τους ανακούφιση.

3.2.3. Οι ψυχολογικές ιδιαιτερότητες του καρκίνου του μαστού και η πρόκληση κατάθλιψης

Η εκτεταμένη έρευνα των τελευταίων δεκαετιών όσον αφορά την επιδημιολογία, την αιτιολογία, τη θεραπεία αλλά και την πρόληψη του καρκίνου του μαστού, είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της επιβίωσης των γυναικών που έχουν την ατυχία να προσβληθούν από αυτόν (Irrázaval O ME, et al, 2016). Έτσι, η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης έφερε στην επιφάνεια και κάποιες άλλες πτυχές που συνδέονται άρρηκτα με το νόσημα και που μπορεί να

επηρεάζουν το τελικό αποτέλεσμα: τις ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις της ασθένειας στη γυναίκα και στο οικογενειακό της περιβάλλον.

Σε γενικές γραμμές, έχουν πραγματοποιηθεί πολλές έρευνες πάνω στις ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις του καρκίνου μαστού τα τελευταία χρόνια, οι οποίες εστιάζονται στις ιδιαιτερότητές του καρκίνου και στην επιρροή που ασκεί στην ψυχοσύνθεση της ασθενούς (Fradelos EC, et al, 2017). Η εμφάνιση αυτών των επιπτώσεων οφείλονται κατά κύριο λόγο σε αυτό καθαυτό το όργανο στόχο αλλά και στα επιδημιολογικά δεδομένα. Συγκεκριμένα, η γυναίκα με καρκίνο του μαστού δεν έρχεται μόνο αντιμέτωπη με ένα σοβαρό νόσημα, που δυνητικά μπορεί να προκαλέσει τον θάνατό της, αλλά και με την πιθανή απώλεια ενός τμήματος του σώματός της που συμβολίζει δύο από τις πιο σημαντικές πτυχές της ύπαρξής της, δηλαδή τη μητρότητα και την ερωτική της υπόσταση. Το τελευταίο έχει ιδιαίτερη σημασία, αν αναλογιστεί κανείς ότι ο καρκίνος του μαστού είναι πιο συχνός σε μια ηλικία που και άλλοι παράγοντες (π.χ. εμμηνόπαυση, φυσιολογική γήρανση) επιδρούν αρνητικά στην αίσθηση θηλυκότητας και ελκυστικότητας που αισθάνονται και νιώθουν οι γυναίκες. Στη διεθνή βιβλιογραφία το δύσκολο είναι η ποσοτικοποίηση της ψυχιατρικής νοσηρότητας που εμφανίζεται σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, όσο και η αξιοπιστία για την ανίχνευση πρωτοπαθών ψυχιατρικών διαταραχών, με την έννοια της διάκρισης ανάμεσα στην παροδική «δυσφορία», που αποτελεί φυσιολογική αντίδραση σε ένα αρνητικό γεγονός και στην «αληθινή» ψυχιατρική διαταραχή. Με τον όρο «αληθινή» εννοείται εκείνη η διαταραχή που θα κρινόταν από έναν κλινικό ψυχίατρο ότι απαιτεί ειδική θεραπεία (φαρμακευτική ή/και ψυχοθεραπευτική) και η οποία μετά την ειδική αυτή θεραπεία θα βελτιωνόταν σημαντικά (Fann JR, et al, 2008).

Ένα σημαντικό ποσοστό γυναικών που αγγίζει το 25%, εμφανίζουν τα πρώτα δύο χρόνια από τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού κάποιο είδος συναισθηματικής διαταραχής του τύπου της αγχώδους διαταραχής ή της κατάθλιψης (Fradelos EC, et al, 2017). Στις περισσότερες περιπτώσεις ωστόσο η διαταραχή αυτή είναι ήπια ή αυτό-περιοριζόμενη έτσι ώστε αρκετοί είναι εκείνοι που πιστεύουν ότι δεν υπάρχει λόγος να παραπέμπονται οι γυναίκες αυτές σε ψυχίατρο. Ένα 5% ωστόσο παρουσιάζει ενδείξεις σοβαρής ψυχιατρικής διαταραχής, κυρίως μείζονος κατάθλιψης που απαιτεί θεραπεία. Επιπλέον, 30% των γυναικών μετά την χειρουργική θεραπεία παρουσιάζει δυσκολίες στην σεξουαλική προσαρμογή της (μείωση της επιθυμίας, μείωση της συχνότητας των επαφών, μείωση της ικανοποίησης). Ωστόσο η σεξουαλική αυτή δυσλειτουργία είναι συνήθως μέτριου βαθμού και μόνο σε ένα μικρό ποσοστό είναι σοβαρή (περίπου στο 5%), ενώ φαίνεται να εξαρτάται και από το είδος της επέμβασης (μαστεκτομή ή ογκο-εκτομή).

Είναι σημαντικό να αντιληφθεί κανείς ότι η απώλεια του μαστού δεν έχει ακριβώς τις ίδιες ψυχολογικές συνέπειες για όλες τις γυναίκες και εξαρτάται από την ψυχική δομή και από τους μηχανισμούς άμυνας της ασθενούς (Fradelos EC, et al, 2017). Σε μία πρόσφατη μελέτη

φάνηκε ότι οι μεγαλύτερες γυναίκες που χειρουργήθηκαν για καρκίνο του μαστού ήταν λιγότερο ευάλωτες στα συναισθηματικά προβλήματα σε σύγκριση με τις νεότερες σε ηλικία. Πρέπει εδώ, όμως, να συνεκτιμήσει κανείς το γεγονός ότι στις γυναίκες αυτές παρουσιάζεται μείωση της λίμπιντο λόγω της ηλικίας.

Ωστόσο, η αντίληψη ότι οι εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, έχουν μια πιο ήρεμη, πιο εύκολα αποδεκτή αντιμετώπιση της μαστεκτομής σε σχέση με τις νεότερες γυναίκες θα μπορούσε να αμφισβητηθεί, δεδομένου του γεγονότος ότι η ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών είναι πιθανόν ήδη επιβαρυνμένη λόγω των ιδιαίτερων ψυχοπαιστικών παραγόντων που συνδέονται με τη μεγαλύτερη ηλικία, όπως είναι η πάθηση από άλλες χρόνιες νόσους, η κοινωνική απομόνωση και η έκπτωση της σωματικής λειτουργικότητας, ως αποτέλεσμα της φυσιολογικής διαδικασίας της γήρανσης (Fann JR, et al, 2008).

Πράγματι, η επίδραση της μαστεκτομής στην ψυχική ζωή της ασθενούς, όπως προαναφέραμε, εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από τους προσαρμοστικούς μηχανισμούς άμυνας που έχει αναπτύξει. Πρόκειται για μια ακρωτηριαστική επέμβαση, που κινητοποιεί ψυχικά ζητήματα της ναρκισσιστικής προβληματικής και των παλαιότερων απωλειών της ασθενούς. Μάλιστα, μελέτες υποστηρίζουν ότι η ίδια η διάγνωση του καρκίνου του μαστού μπορεί να πυροδοτήσει γνωσιακές και συναισθηματικές απαντήσεις, που συνδέονται με τις πρωταρχικές τραυματικές εμπειρίες. Φαίνεται λοιπόν ότι η ευαλωτότητα σε ψυχιατρικά προβλήματα στις ασθενείς με καρκίνο του μαστού αυξάνεται από παράγοντες που προϋπάρχουν της νόσου, όπως π.χ. η σεξουαλική κακοποίηση, που είναι ένας αποδεδειγμένος παράγοντας κινδύνου για την κατάθλιψη στις γυναίκες αυτές. Παράλληλα, ψυχολογικές αντιδράσεις όπως ο πεσιμισμός, συνδέονται με αυξημένη συχνότητα άγχους και κατάθλιψης στις ασθενείς με καρκίνο του μαστού (Fradelos EC, et al, 2017).

Επίσης, η νεαρή ηλικία έναρξης της νόσου και η ύπαρξη ψυχιατρικού ιστορικού πριν τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού είναι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση συναισθηματικών διαταραχών σε αυτές τις ασθενείς (Fradelos EC, et al, 2017). Οι μέθοδοι ανίχνευσης του καρκίνου, δηλαδή η αυτοεξέταση ή η μαστογραφία, δε διαφοροποιούνται στον κίνδυνο για την εμφάνιση ψυχιατρικής συμπτωματολογίας. Επιπρόσθετα, σωματικά συμπτώματα που οφείλονται στον καρκίνο, όπως ο πόνος και η κόπωση, αυξάνουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση άγχους και κατάθλιψης.

Τέλος, η χαμηλή κοινωνική υποστήριξη φαίνεται να αυξάνει την ευαλωτότητα στις συναισθηματικές διαταραχές, ενώ το καλό υποστηρικτικό δίκτυο δρα προστατευτικά για το άγχος και την κατάθλιψη (Fann JR, et al, 2008). Πράγματι, όπως φαίνεται σε μία μελέτη οι παράγοντες κινδύνου για την κατάθλιψη και το άγχος πέντε χρόνια μετά τη διάγνωση σχετίζονται περισσότερο με χαρακτηριστικά της ίδιας της ασθενούς, όπως η απώλεια μιας σοβαρής διαπροσωπικής σχέσης, η νεαρή ηλικία, το πτωχό υποστηρικτικό δίκτυο, η

αντιμετώπιση ψυχοπιεστικών παραγόντων άλλων πλην του ιδίου του καρκίνου, καθώς και ένα παλαιότερο επεισόδιο κατάθλιψης ή άγχους, παρά με την ίδια την ασθένεια (πρόγνωση ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου) ή ακόμη και τη θεραπεία (τύπος χειρουργείου, ακτινοβολία κ.λπ.). Μάλιστα, η χημειοθεραπεία βρέθηκε να αυξάνει τον κίνδυνο για άγχος και κατάθλιψη κατά τη διάρκεια, όχι όμως και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Η γνώση λοιπόν όλων των ιδιαίτερων ψυχικών συμβάντων που ακολουθούν τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού, καθώς και μία ακρωτηριαστική επέμβαση όπως είναι η μαστεκτομή, απαιτούνται για τον σχεδιασμό μιας αποτελεσματικής ψυχοθεραπευτικής παρέμβασης, όχι μόνο για την αντιμετώπιση, αλλά και για την πρόληψη των ψυχιατρικών διαταραχών σε αυτές τις γυναίκες.

3.2.4. Συνέπειες της ψυχικής νοσηρότητας στην ποιότητα ζωής και στην πρόγνωση

Οι ψυχιατρικές επιπλοκές του καρκίνου του μαστού εμφανίζονται τόσο στο πρώιμο στάδιο της ασθένειας, όσο κυρίως μετά από χειρουργική θεραπεία (Fradelos EC, et al, 2017). Αυτές αφορούν κυρίως τους εξής τομείς:

α) Στην ποιότητα ζωής των ασθενών, η οποία όπως έχει δειχθεί διεθνώς δέχεται μεγάλη επίδραση από την ασθένεια, εξαιτίας του γεγονότος ότι ήδη υπάρχει ένας επιβαρυντικός παράγοντας, που από μόνος του είναι ικανός να μειώσει το επίπεδο λειτουργικότητας των ασθενών αυτών. Ωστόσο, όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω, είναι σχετικά δύσκολο να προσδιοριστεί ποσοτικά αυτό το είδος των επιπτώσεων και να επιχειρηθεί να αντιμετωπιστούν.

β) Στην πρόγνωση της ασθένειας, καθώς έχει επίσης δειχθεί διεθνώς ότι γυναίκες, που εμφανίζουν μείζονα κατάθλιψη έχουν υψηλότερο ποσοστό τοπικής υποτροπής σε καρκίνο πρώιμου σταδίου. Συγκεκριμένα, έρευνες έχουν προσπαθήσει να διερευνήσουν τους μηχανισμούς με τους οποίους οι διάφοροι ψυχολογικοί παράγοντες επιδρούν στην πορεία του καρκίνου του μαστού. Ιδιαίτερα έχουν μελετηθεί οι πιθανοί ανοσολογικοί μηχανισμοί που μπορεί να μεσολαβούν. Δύο τέτοιοι μηχανισμοί, που έχουν αναφερθεί στην σχετική βιβλιογραφία είναι οι ακόλουθοι:

1) Γυναίκες, που μια εβδομάδα μετά τη μαστεκτομή εμφανίζουν μεγαλύτερη δυσφορία και όχι καλή προσαρμογή εμφανίζουν μεγαλύτερη δραστηριότητα των φυσικών κυτταροκτόνων κυττάρων (natural killer cells, NK), και αυτό σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση.

2) Γυναίκες, που 3 μήνες μετά τη μαστεκτομή χρησιμοποιούν το μηχανισμό της άρνησης, εμφανίζουν μεγαλύτερη δραστηριότητα ανοσοσφαιρινών IgM σε σχέση με αυτές που χρησιμοποιούν το μηχανισμό της στωϊκής αποδοχής ή της μαχητικότητας. Η υπόθεση που έχει γίνει είναι ότι οι διάφοροι ψυχολογικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάζουν την απάντηση του ανοσολογικού συστήματος του ασθενή και είτε να προκαλούν αύξηση των ανοσοσφαιρινών,

που δεν ενεργοποιούν το συμπλήρωμα (όπως IgG2 και IgG4), γεγονός που μπορεί να εμποδίζει την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων, είτε να προκαλούν αύξηση των ανοσοσφαιρινών που ενεργοποιούν το συμπλήρωμα (όπως IgM), γεγονός που μπορεί να βοηθά στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων.

3.2.5. Θεραπεία των ψυχικών διαταραχών

Όπως έχει φανεί και στα ανωτέρω, εξαιτίας της σοβαρότητας των επιπλοκών των ίδιων των ψυχιατρικών παρενεργειών του καρκίνου του μαστού, αυτές οι παρενέργειες θα ήταν ωφέλιμο να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά, εφόσον εκτός από την ποιότητα ζωής, επηρεάζουν και την ίδια την πρόγνωση της ασθένειας (Sotelo JL, et al, 2014). Αναφορικά με τη μείζονα κατάθλιψη, η θεραπεία της ουσιαστικά ανάγεται στη θεραπεία της γενικής μορφής της κατάθλιψης, με την υποσημείωση ότι η πιθανότητα φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων είναι αυξημένη σε ασθενείς με καρκίνο λόγω της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας, που μπορεί να λαμβάνουν οι ασθενείς αυτοί ή/και της δυσλειτουργίας και άλλων οργάνων όπως του ήπατος. Απαιτείται λοιπόν γνώση της φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής του σκευάσματος που χρησιμοποιείται και κατάλληλη ρύθμιση της ημερήσιας δόσης.

Επιπροσθέτως, ορισμένοι ασθενείς χρήζουν και ψυχοθεραπείας (κυρίως γνωσιακού-συμπεριφορικού τύπου ή διαπροσωπικού τύπου), όμως πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη η τυχόν αρνητική επίδραση της ψυχοθεραπείας σε γυναίκα με καρκίνο του μαστού, με την έννοια της προσθήκης ενός ακόμα στίγματος στην ήδη βεβαρυμμένη γυναικεία ψυχή. Αυτό παρατηρείται σε αντίθεση με τη φαρμακοθεραπεία, η οποία προφανώς από μόνη της δεν παρουσιάζει τέτοιους κινδύνους αφού μπορεί να χορηγηθεί ακόμη και από τον θεράποντα γιατρό σε συνεργασία με τον ειδικό. Απαιτείται, λοιπόν, περαιτέρω έρευνα για να διαπιστωθεί εάν ο συνδυασμός φαρμακοθεραπείας και ψυχοθεραπείας σε κατάθλιψη που συνυπάρχει καρκίνο του μαστού είναι πράγματι αποτελεσματικότερος, κάτι που ισχύει για άλλες μορφές κατάθλιψης. Εκτός δε από τη μείζονα κατάθλιψη, η θεραπεία των διαταραχών άγχους είναι επίσης επιβεβλημένη. Όταν η διαταραχή είναι βραχυχρόνια η χρήση βενζοδιαζεπινών φαίνεται να είναι μια καλή επιλογή χωρίς ιδιαίτερους κινδύνους για την δημιουργία εξάρτησης, εφόσον προβλεφθεί η σταδιακή διακοπή τους. Σε περιπτώσεις που η αγχώδης διαταραχή είναι πιο μακροχρόνια η χρήση της βουσπιρόνης είναι απόλυτα δικαιολογημένη αφού έχει παρόμοια αποτελέσματα και ο κίνδυνος εξάρτησης είναι σαφώς μικρότερος.

3.2.6. Επιπτώσεις στην οικογένεια και τον κοινωνικό περίγυρο

Σε κάθε ασθένεια είναι ευρέως αποδεκτή η συμβολή του περιγυρου του ασθενούς στη βελτίωση των συνθηκών που βιώνει ο ίδιος. Στην περίπτωση του καρκίνου του μαστού, η κοινωνική διάσταση της ασθένειας γίνεται ακόμα σημαντικότερη. Το κοινωνικό υποστηρικτικό σύστημα, που διαθέτει η γυναίκα που νοσεί από καρκίνο του μαστού φαίνεται να παίζει κρίσιμο ρόλο στην προσαρμογή στη νόσο και στην επακόλουθη δυσφορία. Ιδιαίτερο ρόλο διαδραματίζουν τα μέλη της οικογένειας και ο σύζυγος της γυναίκας.

Οι σχέσεις μέσα στην οικογένεια αλλά και οι ευρύτερες διαπροσωπικές σχέσεις δε φαίνεται να επηρεάζονται από τη νόσο και σε μερικές περιπτώσεις βελτιώνονται (Sotelo JL, et al, 2014). Η αντίληψη από την ίδια την γυναίκα ότι της παρέχεται υψηλού βαθμού υποστήριξη από το περιβάλλον της, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα που βελτιώνει την προσαρμογή της και μειώνει τη δυσφορία της. Εξάλλου, η κατάθλιψη και το άγχος της πάσχουσας μπορούν να προκαλέσουν σημαντικά προβλήματα και προστριβές εντός της οικογένειας, μεγαλώνοντας ακόμα περισσότερο τις ήδη υπάρχουσες δυσκολίες και οδηγώντας σε ένα φαύλο κύκλο αυτοκαταστροφής για την οικογένεια, αν δε δοθεί η δέουσα προσοχή κυρίως αναφορικά με την ύπαρξη υπομονής και στοχευμένης συμπεριφοράς προς την πάσχουσα.

Αντίστοιχα, ο ρόλος παραγόντων του κοινωνικού περιβάλλοντος της γυναίκας στην πρόκληση καρκίνου του μαστού έχει μελετηθεί με διάφορες αναδρομικού τύπου επιδημιολογικές έρευνες. Μια τέτοια διεθνώς αναγνωρισμένη έρευνα με χρήση πολύ καλής μεθοδολογίας έδειξε ότι σοβαρά γεγονότα ζωής κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 5 ετών πριν τη διάγνωση, αυξάνουν τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού από 3 έως 11 φορές. Τέτοια σοβαρά γεγονότα ζωής είναι μεταξύ άλλων ο θάνατος αγαπημένου προσώπου και η σοβαρή αρρώστια στο οικογενειακό περιβάλλον.

3.2.7. Κατάθλιψη οφειλόμενη στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού

Η εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής σε όλες τις γυναίκες κυμαίνεται από 3,5 έως 7% (Dusetzina SB, et al, 2012). Συγκριτικά, η συχνότητα κατάθλιψης στις γυναίκες με καρκίνο του μαστού εκτιμάται ότι είναι 10 - 25%, ανάλογα με τη μέθοδο αξιολόγησης. Τα ποσοστά εμφανίζονται υψηλότερα κατά το πρώτο έτος μετά τη διάγνωση, ειδικά σε νεότερες γυναίκες και σε ασθενείς, που έλαβαν χημειοθεραπεία. Υπάρχουν μελέτες που αξιολογούν την πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού, οι οποίες λαμβάνουν ορμονοθεραπεία με ταμοξιφαίνη (Chubak J, et al, 2016). Σε ορισμένες από αυτές τις μελέτες, ένα υποσύνολο ασθενών διέκοψε τη θεραπεία με ταμοξιφαίνη λόγω καταθλιπτικών συμπτωμάτων, ενώ άλλες μελέτες, οι οποίες διεξήχθησαν

κυρίως, στο πλαίσιο της πρόληψης του καρκίνου του μαστού, δεν κατέδειξαν αυξημένο κίνδυνο κατάθλιψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ταμοξιφαίνη (Chubak J, et al, 2016). Επομένως, φαίνεται ότι η κατάθλιψη είναι πιο συχνή στους ασθενείς με καρκίνο του μαστού, ειδικά κατά το πρώτο έτος μετά τη διάγνωση, και ότι οι συστηματικές θεραπείες πιθανώς επηρεάζουν την ανάπτυξη συμπτωμάτων.

3.2.8. Ορμονοθεραπεία και χρήση αντικαταθλιπτικών σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού.

Η χρήση των αντικαταθλιπτικών είναι κοινή μεταξύ των γυναικών με καρκίνο του μαστού στις Η.Π.Α., με μια υπάρχουσα αύξηση στο ένα τρίτο των γυναικών που χρησιμοποιούν αυτά τα φάρμακα μετά τη διάγνωση του καρκίνου (Fisch MJ, et al, 2015). Έτσι, είναι σημαντικό η επιστημονική κοινότητα να κατανοήσει ότι η ασφάλεια των αντικαταθλιπτικών είναι σημαντική για την υγεία του όλο και αυξανόμενου αριθμού των επιζώντων από τον καρκίνο του μαστού.

Από την άλλη μεριά, η ταμοξιφαίνη είναι μια σημαντική θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού, που είναι θετικός για τον υποδοχέα ορμονών. Περίπου 180.000 γυναίκες διαγιγνώσκονται με διηθητικό καρκίνο του μαστού στις Ηνωμένες Πολιτείες κάθε χρόνο (Chubak J, et al, 2016). Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών θα έχει όγκους που εκφράζουν ER ή/και υποδοχέα προγεστερόνης (PR) στις κυτταρικές επιφάνειες. Οι γυναίκες με θετικούς όγκους για τον υποδοχέα ορμονών αποκτούν σημαντικό πλεονέκτημα από τη θεραπεία με ταμοξιφαίνη ή και άλλους παράγοντες που μειώνουν τα επίπεδα κυκλοφορίας του οιστρογόνου, όπως οι αναστολείς της αρωματάσης. Προς το παρόν, το πρότυπο φροντίδας για τη θεραπεία των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών με ER+ διηθητικό καρκίνο του μαστού είναι η ταμοξιφαίνη, ενώ για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και η ταμοξιφαίνης και οι αναστολείς της αρωματάσης είναι αποδεκτές θεραπευτικές επιλογές. Οι αναλύσεις χιλιάδων γυναικών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πενταετή χρήση ταμοξιφαίνης έδειξαν μείωση κατά 31% του ετήσιου ποσοστού θανάτου από καρκίνο του μαστού.

Επιπλέον, 60.000 γυναίκες διαγιγνώσκονται με μη επεμβατικό καρκίνο του μαστού και σε πολλές θα χορηγηθεί ταμοξιφαίνη για τη μείωση του κινδύνου υποτροπής ή την εμφάνιση νέου πρωτοπαθούς όγκου (Chubak J, et al, 2016). Επιπλέον, έχουν αναπτυχθεί καλά επικυρωμένα μοντέλα βασισμένα στον πληθυσμό, για να εκτιμηθεί ο κίνδυνος που διατρέχει μια μη προσβεβλημένης γυναίκα να αναπτύξει καρκίνο του μαστού. Οι γυναίκες συνιστώνται για θεραπεία με ταμοξιφαίνη ή ραλοξιφαίνη. Πολλές προοπτικές τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η ταμοξιφαίνη μειώνει τον κίνδυνο ενός νέου πρωτογενούς καρκίνου του μαστού σε γυναίκες υψηλού κινδύνου κατά 40 - 50%. Έτσι, ένας σημαντικός αριθμός

γυναικών με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού θεραπεύεται ετησίως με θεραπεία αντι-οιστρογόνου.

Η ταμοξιφαίνη έχει αντι-οιστρογονική και οιστρογονική δράση, ανάλογα με το στοχευόμενο όργανο. Αυτά τα διαφορετικά αποτελέσματα οδηγούν σε κλινικό όφελος καθώς και σε δυνητικά ενοχλητικές παρενέργειες και σπάνια σε σοβαρή τοξικότητα (Stearns V, et al, 2003). Στο στήθος δρα η ταμοξιφαίνη ως αντι-οιστρογόνο, με αποτέλεσμα την μειωμένη ανάπτυξη και επανεμφάνιση του καρκίνου του μαστού, καθώς και στον εγκέφαλο, οδηγώντας σε εξάψεις. Αντίθετα, η ταμοξιφαίνη έχει οιστρογονική στα οστά, στο ήπαρ και στη μήτρα, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της οστικής πυκνότητας και του λιπιδικού προφίλ, αλλά επίσης αυξάνει τον κίνδυνο τόσο της θρομβοεμβολικής νόσου όσο και του καρκίνου της μήτρας. Όπως φαίνεται από τα παραπάνω, δεν είναι σαφές ακόμη, εάν η ταμοξιφαίνη προκαλεί ή επιδεινώνει τελικά την κατάθλιψη, αλλά πρόσφατα αποδείχθηκε ότι έχει αντιμανιακές ιδιότητες σε ασθενείς με διπολική διαταραχή (Yildiz A, et al, 2008)

Η Ταμοξιφαίνη μετατρέπεται κυρίως σε ενδοξιφαίνη από ένα μη επαγωγίμο ένζυμο του P450 που κωδικοποιείται από το πιο πολυμορφικό και πλέον μελετημένο γονίδιο στο σύστημα του κυτοχρώματος P450: το *CYP2D6* (Stearns V, et al, 2003).

Το κυτόχρωμα P450 (*CYP450*) υποδηλώνει μια ομάδα ενζύμων άφθονα στο λείο ενδοπλασματικό δίκτυο των ηπατοκυττάρων και των επιθηλιακών κυττάρων του λεπτού εντέρου (Chubak J, et al, 2016). Η κύρια λειτουργία του *CYP450* είναι η οξειδωτική κατάλυση διαφόρων ενδογενών και εξωγενών ουσιών.

Η υπερ-οικογένεια των ενζύμων του *CYP450* εμπλέκεται στο μεταβολισμό φάσης I του 75% των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σήμερα, συμπεριλαμβανομένων των αντικαρκινικών φαρμάκων (Konstandi M, et al, 2014). Ο μεταβολισμός φάσης I καταλήγει σε μικρές χημικές αλλαγές, που κάνουν μια ένωση πιο υδρόφιλη, έτσι ώστε να μπορεί να εξαλειφθεί αποτελεσματικά από τα νεφρά. Αυτές οι αντιδράσεις συνήθως περιλαμβάνουν είτε την προσθήκη είτε την αποκάλυψη μίας ομάδας υδροξυλίου ή κάποιας άλλης υδρόφιλης ομάδας, όπως μιας ομάδας αμίνης ή σουλφυδρυλίου και συνήθως περιλαμβάνουν μηχανισμούς υδρόλυσης, οξείδωσης ή αναγωγής. Συμμετέχουν επίσης στη σύνθεση διαφόρων ορμονών. Τα γονίδια του *CYP450* είναι ιδιαίτερα πολυμορφικά και οι παραλλαγές τους παίζουν σημαντικό ρόλο στον κίνδυνο εμφάνισης αλλά και στη θεραπεία του καρκίνου.

Υπάρχουν πολλές ισομορφές του κυτοχρώματος P450 (Chubak J, et al, 2016). Μια ισομορφή είναι μια παραλλαγή του ενζύμου *CYP*, που προέρχεται από ένα συγκεκριμένο γονίδιο. Κατατάσσονται σύμφωνα με τις ομοιότητες των αλληλουχιών των αμινοξέων τους.

Αυτή η ταξινόμηση επιτρέπει τη διαίρεση των ισομορφών του CYP σε:

- **οικογένειες:** οι οικογένειες CYP περιέχουν γονίδια που έχουν τουλάχιστον 40% ομολογία αλληλουχίας. Υπάρχουν τουλάχιστον 74 οικογένειες CYP, αλλά μόνο περίπου δεκαεπτά από αυτές έχουν περιγραφεί στον άνθρωπο.
- **υπο-οικογένειες:** τα μέλη μιας υπο-οικογένειας πρέπει να έχουν τουλάχιστον 55% ταυτότητα. Περίπου τριάντα υπο-οικογένειες χαρακτηρίζονται καλά στον άνθρωπο.
- **μεμονωμένα γονίδια:** υπάρχουν πενήντα περίπου γονίδια σημαντικά στον άνθρωπο.

Οι οικογένειες αριθμούνται, για παράδειγμα *CYP2*, *CYP21*. Οι υπο-οικογένειες αναγνωρίζονται με ένα γράμμα και έτσι έχουμε *CYP3A*, *CYP2D*. Τα μεμονωμένα γονίδια αναγνωρίζονται από έναν αριθμό, για παράδειγμα το *CYP2D6*.

Μεταξύ των διαφόρων ανθρώπινων γονιδίων, πολλά έχουν αναγνωριστεί ως ιδιαίτερα σημαντικά στον οξειδωτικό μεταβολισμό (Regan MM, et al, 2012). Αυτά είναι: το *CYP3A4* (κατά πολύ το πιο σημαντικό), το *CYP2D6*, το *CYP2C9* και το *CYP2C19*. Άλλα αξιοσημείωτα CYPs είναι τα *CYP2E1*, *CYP2A6* και *CYP1A2*.

Το ένζυμο *CYP2D6* ανήκει στην υπερ-οικογένεια του *CYP450* και είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό πολλών φαρμάκων (20% - 25%), συμπεριλαμβανομένων των αντιψυχωσικών, των αναλγητικών και των β-αναστολέων (Regan MM, et al, 2012). Παρόλα αυτά ξεχωρίζει για τη σχετική ανικανότητά του να επάγεται από την έκθεση σε ξενοβιοτικά. Μέχρι στιγμής, ο κύριος παράγοντας της δραστηριότητας και της έκφρασης του *CYP2D6* στο ήπαρ, είναι η γενετική. Πράγματι, η φαρμακογενετική του *CYP2D6* έχει μια μακρά ιστορία, που χρονολογείται από τη δεκαετία του 1960, με την περιγραφή του γενετικού ελέγχου των επιπέδων της νορτριπτυλίνης στο πλάσμα και τις ανακαλύψεις κληρονομικών ανεπαρκειών στο μεταβολισμό της δεμπριζοκουΐνης και της σπαρτεΐνης και την ενδεχόμενη ταυτοποίηση των μοριακών τους μηχανισμών.

Το γονίδιο *CYP2D6* είναι εξαιρετικά πολυμορφικό, αφού περιγράφονται πάνω από 100 αλληλόμορφα (*) και περιέχει 497 αμινοξέα (Regan MM, et al, 2012). Το γονίδιο *CYP2D6* εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 22q13.1 με δύο γειτονικά ψευδογονίδια, το *CYP2D7* και το *CYP2D8*. Το *CYP2D6* είναι ένα ιδιαίτερα περίπλοκο γονίδιο, του οποίου είναι δύσκολο να διερευνηθεί ο γονότυπός του, εν μέρει λόγω του μεγάλου αριθμού παραλλαγών, αλλά και λόγω της παρουσίας γονιδιακών διαγραφών και αλληλοεπικαλύψεων. Η πολυπλοκότητα της γενετικής παραλλαγής σε αυτό το γονιδιακό τόπο περιπλέκει την ικανότητα να διερευνηθεί το *CYP2D6*.

Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις συχνότητες των αλληλόμορφων του *CYP2D6*, μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών (Chubak J, et al, 2016). Το *CYP2D6* *1 είναι το αλληλόμορφο άγριου τύπου και σχετίζεται με τη φυσιολογική ενζυμική δραστηριότητα και το φαινότυπο

«φυσιολογικού μεταβολισμού». Τα αλληλόμορφα *CYP2D6* *2, *33, και *35 θεωρούνται επίσης ότι έχουν φυσιολογική δραστηριότητα.

Άλλα αλληλία περιλαμβάνουν παραλλαγές, οι οποίες παράγουν μη λειτουργικό ένζυμο (π.χ. *3, *4, *5, *6, *7, *8 και *12) ή ένα ένζυμο με μειωμένη δραστικότητα (*17, *29 και *41). Υπάρχουν μεγάλες διαεθνικές διαφορές στη συχνότητα αυτών των αλληλόμορφων, με τα *3, *4, *5, *6, και *41 να είναι πιο συχνά στον Καυκάσιο πληθυσμό, το *17 πιο συχνό στους Αφρικανούς και το *10 πιο συχνό σε Ασιάτες (Chubak J, et al, 2016).

Τα άτομα που είναι ενδιάμεσοι ή φτωχοί μεταβολιστές φέρουν αντίγραφα αλληλόμορφων του *CYP2D6* με μειωμένη δραστικότητα ή χωρίς λειτουργία, αντίστοιχα. Περίπου το 30% των Ασιατών και ατόμων ασιατικής καταγωγής είναι ενδιάμεσοι μεταβολιστές. Σε αυτούς τους πληθυσμούς, μόνο τα μισά από τα αλληλόμορφα του *CYP2D6* είναι πλήρως λειτουργικά, με την παραλλαγή *10 να είναι πολύ συχνή (~ 40%, σε σύγκριση με ~ 2% στους Καυκάσιους). Ως αποτέλεσμα, οι Ασιάτες είναι πιθανότερο να αποτελούν ενδιάμεσους μεταβολιστές από ότι οι Καυκάσιοι (Chubak J, et al, 2016). Παρομοίως, στους Αφρικανούς και τους Αφροαμερικανούς, μόνο τα μισά από τα αλληλόμορφα του *CYP2D6* είναι λειτουργικά. Περίπου το 6-10% των Ευρωπαίων Καυκάσιων και οι απόγονοί τους είναι κακοί μεταβολιστές, κυρίως λόγω των μη λειτουργικών *4 και *5 αλλήλων. Συγκεκριμένα, λιγότερο από το 40% είναι ομόζυγοι φυσιολογικοί μεταβολιστές (που φέρουν δύο αντίγραφα του αλληλόμορφου *1).

Σε μια μελέτη, οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού που έλαβαν θεραπεία με ταμοξιφαίνη και ήταν ομόζυγοι για έναν γονότυπο με χαμηλό μεταβολισμό (*4/*4) είχαν σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις ενδοξιφαίνης στον ορό από ότι οι ομόζυγοι ενεργοί (*1/*1) (Chubak J, et al, 2016).

Αυτά τα αποτελέσματα οδήγησαν σε αναδρομικές μελέτες που αξιολογούν την επίδραση του γονότυπου του *CYP2D6* σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού (Chubak J, et al, 2016). Σε μια μελέτη, οι ασθενείς με θετικό ER καρκίνο του μαστού που ήταν ομόζυγοι για τον ανενεργό γονότυπο και οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μονοθεραπεία με ταμοξιφαίνη, είχαν περισσότερες πιθανότητες να υποστούν επανεμφάνιση του καρκίνου του μαστού από εκείνους τους ασθενείς που έφεραν αλληλόμορφο που κωδικοποιεί ενεργό ένζυμο. Αυτά τα ευρήματα συνάδουν με την υπόθεση ότι οι ομόζυγοι *4/*4 ασθενείς δε μετέτρεψαν την ταμοξιφαίνη σε ενδοξιφαίνη και συνεπώς έλαβαν μικρότερο ή καθόλου όφελος από το φάρμακο. Αντίθετα δύο άλλες μελέτες πρότειναν ακριβώς το αντίθετο αποτέλεσμα: οι *CYP2D6* *4/*4 ασθενείς είχαν στην πραγματικότητα καλύτερα αποτελέσματα όταν έλαβαν θεραπεία με μονοθεραπεία ταμοξιφαίνης. Ανεξάρτητα από το γεγονός ότι, παρόλο που απαιτούνται περαιτέρω μελέτες, αυτές οι έρευνες υποδεικνύουν σημαντικό ρόλο για τη δραστηριότητα του *CYP2D6* στον μεταβολισμό της ταμοξιφαίνης.

Study	# patients (treatment setting)	Took 2D6 inhibitors into account?	Comparison	HR	P value
Goetz	223 (adjuvant)	No	*4/*4 vs wt/*4 and wt/wt	DFS 1.86	0.089
Goetz	190 (adjuvant)	Yes	Decreased vs Increased	RFS 1.74	0.034
Lim	202 (metastatic)	No	*10/*10 vs others	TTP 5 mo vs 21.8 mo	0.0032
Nowell	162 (adjuvant)	No	wt/*4 and *4/*4 vs wt/wt	PFS 0.67	0.19
Schroth	206 (adjuvant)	No	Nonfunctional allele carriers (*4, *5, *10, *41) vs wt	EFS 1.89	0.02
Wegman	110 (adjuvant)	No	wt/*4 and *4/*4 vs wt/wt	RFS 0.33	0.14

Πίνακας 3. Περίληψη των συσχετίσεων μεταξύ του γονότυπου του CYP2D6 και της έκβασης του καρκίνου του μαστού (Chubak J, et al, 2016).

Εκτός από τη γενετική αδρανοποίηση του CYP2D6, η δραστηριότητα του CYP2D6 μπορεί να μειωθεί με φάρμακα που αναστέλλουν το ένζυμο (Chubak J, et al, 2016). Συνεπώς, η χρήση αναστολέων του CYP2D6 σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ταμοξιφαίνη, ακόμη και αν έχουν τον ομόζυγο ενεργό γονότυπο, θα μπορούσε να επηρεάσει τον καρκίνου του μαστού, με τρόπο παρόμοιο με το φτωχό γονότυπο του μεταβολισμού. Η αναστολή της μετατροπής της ταμοξιφαίνης στον ενεργό μεταβολίτη ενδοξιφαίνη μπορεί να οδηγήσει σε

μειωμένη αποτελεσματικότητα της θεραπείας και σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ή επανεμφάνιση καρκίνου του μαστού. Αρκετοί αλλά όχι όλοι οι SSRIs και SNRIs είναι ισχυροί, μέτριοι ή ήπιοι αναστολείς του *CYP2D6*.

Πράγματι, φαίνεται ότι οι γυναίκες με γονότυπο άγριου τύπου *CYP2D6* που έλαβαν θεραπεία με ταμοξιφαίνη κατέδειξαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις στη συγκέντρωση ενδοξιφαίνης μετά την έναρξη της συγχρηγούμενης θεραπείας με παροξετίνη. Μία μελέτη παρατήρησης γυναικών που έλαβαν θεραπεία με ταμοξιφαίνη έδειξε χαμηλές συγκεντρώσεις ενδοξιφαίνης στον ορό ασθενών που συγχρηγούνται ταυτόχρονα ισχυροί αναστολείς του *CYP2D6* όπως η παροξετίνη και η φλουοξετίνη και ενδιάμεσα επίπεδα ενδοξιφαίνης, σε γυναίκες που υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με ασθενείς αναστολείς όπως η σετραλίνη και η σιταλοπράμη. Αξίζει να σημειωθεί ότι η βενλαφαξίνη, η οποία δεν αναστέλλει το *CYP2D6*, είχε μικρή επίδραση στη συγκέντρωση της ενδοξιφαίνης. Παρομοίως, αναμένεται ότι άλλοι SSRIs και SNRIs που δεν έχουν αποδειχθεί ότι αναστέλλουν τη δραστηριότητα του *CYP2D6*, όπως η φλουβοξαμίνη και η εσιταλοπράμη, θα έχουν μικρή επίδραση στη συγκέντρωση της ενδοξιφαίνης, αν και αυτή η υπόθεση δεν έχει μελέτη.

Λαμβάνοντας όλα μαζί τα παραπάνω δεδομένα, μπορούμε να υποθέσουμε ότι η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του *CYP2D6* (θα πρέπει να αποφεύγεται αν είναι δυνατόν στις γυναίκες που λαμβάνουν ταμοξιφαίνη, εκτός αν: α) οι ασθενείς δεσμεύονται με αυτά τα φάρμακα ως αποτελεσματικά αντικαταθλιπτικά β) τα εναλλακτικά αντικαταθλιπτικά, όπως η βενλαφαξίνη και η σιταλοπράμη, δεν μπορούν να γίνουν ανεκτά σε μία ασθενή που χρειάζεται αντικαταθλιπτική θεραπεία.

Η κλινική σημασία της δυνητικά ανασταλτικής τους δράσης είναι άγνωστη και αμφισβητήσιμη, ειδικά από τότε, που διάφορες μελέτες δείχνουν ότι ακόμη και οι ίδιες οι γενετικές παραλλαγές του *CYP2D6* που αντιστοιχούν σε μειωμένη ενζυματική δραστηριότητα, δε φαίνεται να έχουν επιπτώσεις στη δράση της ταμοξιφαίνης. Ωστόσο, υπάρχει μεγάλη συζήτηση για τη δράση αυτών των φαρμάκων σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού ενώ και η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) έχει προειδοποιήσει σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση της ταμοξιφαίνης και παροξετίνης.

Από τις επιδημιολογικές έρευνες σχετικά με τη χρήση αντικαταθλιπτικών και του καρκίνου του μαστού, τα αποτελέσματα δείχνουν να ποικίλουν σημαντικά. Στις μελέτες με αντικαταθλιπτικά, που αναστέλλουν ασθενώς το *CYP2D6* (όπως η σιταλοπράμη), γενικά δεν συσχετίστηκαν με κίνδυνο υποτροπής του καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, υπήρξε κάποια ένδειξη αυξημένου κινδύνου επανεμφάνισης του καρκίνου του μαστού και της θνησιμότητας από τον καρκίνο μεταξύ των ασθενών που χρησιμοποιούν ταμοξιφαίνη σε συνδυασμό με τον ισχυρό αναστολέα του *CYP2D6*, την παροξετίνη, σε μερικές αλλά όχι σε όλες τις μελέτες.

Στην επιδημιολογική μελέτη των *Chubak et al.* (Chubak J, et al, 2013), παρατηρείται μία πιο εκτεταμένη προσπάθεια συσχέτισης των πιο κοινά διαδεδομένων αντικαταθλιπτικών, που χορηγούνται σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού. Μεταξύ των 4.216 γυναικών που πληρούν τα κριτήρια επιλεξιμότητας της μελέτης, στις περισσότερες από τις μισές (n=2,302, 54,6%) συνταγογραφήθηκε τουλάχιστον μία συνταγή για ένα αντικαταθλιπτικό κάποια στιγμή μετά τη διάγνωση του καρκίνου. Οι χρήστες αντικαταθλιπτικών ήταν πιο συχνά λευκές γυναίκες, ήταν πιο πιθανό να καπνίζουν κατά την έναρξη της θεραπείας, έχουν χαμηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης, περισσότερες συν-νοσηρότητες και υψηλότερα επίπεδα BMI από ότι οι συμμετέχοντες, οι οποίες δεν χρησιμοποίησαν αντικαταθλιπτικά μετά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού (Πίνακας 4) (Chubak J, et al, 2016). Οι χρήστες και οι μη χρήστες είχαν γενικά παρόμοια πιθανότητα κινδύνου υποτροπής, όπως και με τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου, δηλαδή το στάδιο και άλλα χαρακτηριστικά του καρκίνου. Ωστόσο, σε σύγκριση με τους μη χρήστες, οι χρήστες αντικαταθλιπτικών διέθεταν ελαφρώς περισσότερες πιθανότητες να υποστούν μαστεκτομή και να λάβουν χημειοθεραπεία, αντί να υποστούν μια ογκοεκτομή με ακόλουθη ακτινοθεραπεία.

	All	Any antidepressant use after diagnosis	
	(<i>n</i> = 4,216) <i>n</i> (%) ^a	No (<i>n</i> = 1,914) <i>n</i> (%) ^b	Yes (<i>n</i> = 2,302) <i>n</i> (%) ^b
Age at diagnosis (years)			
Mean (SD)	62.2 (13.3)	62.5 (13.2)	62.6 (13.4)
18–39	139 (3.3)	65 (3.4)	74 (3.2)
40–49	646 (15.3)	285 (14.9)	361 (15.7)
50–59	995 (23.6)	438 (22.9)	557 (24.2)
60–69	1,018 (24.1)	491 (25.7)	527 (22.9)
70–79	940 (22.3)	436 (22.8)	504 (21.9)
≥80	478 (11.3)	199 (10.4)	279 (12.1)
Year of diagnosis			
1990–1994	950 (22.5)	442 (23.1)	508 (22.1)
1995–1999	1,191 (28.2)	520 (27.2)	671 (29.1)
2000–2004	1,201 (28.5)	513 (26.8)	688 (29.9)
2005–2008	874 (20.7)	439 (22.9)	435 (18.9)
Follow-up time			
Mean (SD)	7.1 (4.3)	6.6 (4.3)	7.4 (4.3)
Median	6.3	5.7	6.7
Race			
White	3,719 (88.5)	1,640 (86.1)	2,079 (90.5)
African-American	136 (3.2)	73 (3.8)	63 (2.7)
American Indian/Alaska Native	113 (2.7)	44 (2.3)	69 (2.7)
Asian/Pacific Islander	233 (5.5)	148 (7.8)	85 (3.7)
Other	1 (0)	0 (0)	1 (0)
Unknown	14	9	5
Ethnicity			
Non-Hispanic	3,976 (94.6)	1,798 (94.2)	2,178 (94.8)
Hispanic	229 (5.4)	110 (5.8)	119 (5.2)
Unknown	11	6	5
Menopausal status at diagnosis			
Peri- or premenopausal	1,145 (27.2)	522 (27.3)	623 (27.1)
Postmenopausal	3,071 (72.8)	1,392 (72.7)	1,679 (72.9)
Education			
High school or less	418 (23.4)	188 (22.1)	230 (24.5)
Some college	634 (35.4)	281 (33.0)	353 (37.6)
College or postgraduate	737 (41.2)	382 (44.9)	355 (37.8)
Unknown	2,427	1,063	1,364
Cancer characteristics			
AJCC stage at diagnosis			
I	2,648 (62.8)	1,175 (61.4)	1,473 (64.0)
IIA	1,078 (25.6)	518 (27.1)	560 (24.3)
IIB	490 (11.6)	221 (11.5)	269 (11.7)
Lymph node status			
Unknown	451	195	256
Negative	2,847 (75.6)	1,304 (75.9)	1,543 (75.4)
Positive (1–3 nodes)	680 (18.1)	309 (18)	371 (18.1)
Positive (≥4 nodes)	234 (6.2)	104 (6.1)	130 (6.4)
Positive (unknown number of nodes)	4 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
Tumor size			
<2.0 cm	3,110 (73.8)	1,392 (72.8)	1,718 (74.7)
≥2.0 cm	1,104 (26.2)	521 (27.2)	583 (25.3)

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά των χρηστών και των μη χρηστών, οποιουδήποτε αντικαταθλιπτικού, έπειτα από τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού (Chubak J, et al, 2016)

	All (<i>n</i> = 4,216) <i>n</i> (%) ^a	Any antidepressant use after diagnosis	
		No (<i>n</i> = 1,914) <i>n</i> (%) ^a	Yes (<i>n</i> = 2,302) <i>n</i> (%) ^a
Unknown	2	1	1
Tumor histology			
Ductal	3,315 (78.6)	1,506 (78.7)	1,809 (78.6)
Lobular	336 (8)	147 (7.7)	189 (8.2)
Mixed/other	565 (13.4)	261 (13.7)	304 (13.3)
Tumor grade			
Well differentiated	1,041 (26.9)	471 (26.7)	570 (27.1)
Moderately differentiated	1,600 (41.3)	714 (40.4)	886 (42.1)
Poorly/undifferentiated	1,233 (31.9)	582 (33.0)	651 (30.9)
Not determined or stated	342	147	195
ER/PR status			
ER and PR unknown	217	93	124
ER-/PR-	667 (16.7)	313 (17.2)	354 (16.3)
ER+/PR-	383 (9.6)	177 (9.7)	206 (9.5)
ER-/PR+	61 (1.5)	24 (1.3)	37 (1.7)
ER+/PR+	2,888 (72.2)	1,307 (71.8)	1,581 (72.6)
Her-2 test (diagnosis in 1998+ only)			
Test done	2,074 (79.7)	950 (81.0)	1,124 (78.7)
Her-2 test result among women with test done			
Positive/borderline	353 (17.0)	152 (16.0)	201 (17.9)
Negative	1,714 (82.6)	795 (83.7)	919 (81.8)
No result	7 (0.3)	3 (0.3)	4 (0.4)
Cancer treatment			
Primary therapy			
Mastectomy with or without radiation	1,521 (36.1)	635 (33.2)	886 (38.5)
Breast-conserving surgery with radiation	2,172 (51.5)	1,039 (54.3)	1,133 (49.2)
Breast-conserving surgery without radiation	523 (12.4)	240 (12.5)	283 (12.3)
Adjuvant treatment (not mutually exclusive)			
Chemotherapy	1,376 (32.6)	586 (30.6)	790 (34.3)
Tamoxifen	2,057 (48.8)	884 (46.2)	1,173 (51.0)
Aromatase inhibitor	849 (20.1)	353 (18.4)	496 (21.6)
Health history in year prior to diagnosis			
Charlson index			
0	3,229 (76.6)	1,541 (80.5)	1,688 (73.3)
1	704 (16.7)	263 (13.7)	441 (19.2)
≥2	283 (6.7)	110 (5.7)	173 (7.5)
Body mass index (kg/m²)			
<18.5	69 (1.6)	29 (1.5)	40 (1.7)
18.5 to <25 kg/m ²	1,453 (34.6)	698 (36.6)	755 (33.0)
25 to <30 kg/m ²	1,362 (32.5)	636 (33.4)	726 (31.7)
30 to <35 kg/m ²	766 (18.3)	330 (17.3)	436 (19.0)
≥35 kg/m ²	546 (13.0)	212 (11.1)	334 (14.6)
Unknown	20	9	11
Smoking status			
Current	253 (6.0)	83 (4.3)	170 (7.4)
Past	352 (8.3)	169 (8.8)	183 (7.9)
Never/unknown	3,611 (85.6)	1,662 (86.8)	1,949 (84.7)
Diagnosis of depression	402 (9.5)	39 (2.0)	363 (15.8)
Diagnosis of anxiety	174 (4.1)	30 (1.6)	144 (6.3)

Πίνακας 4. (Συνέχεια)

	All (n = 4,216) n (%) ^a	Any antidepressant use after diagnosis	
		No (n = 1,914) n (%) ^a	Yes (n = 2,302) n (%) ^a
Mental health diagnosis	795 (21.7)	166 (10.1)	629 (31.1)
Antidepressant use	935 (22.2)	53 (2.8)	882 (38.3)
SSRIs	452 (10.7)	17 (0.9)	435 (18.9)
TCAs	422 (10.0)	28 (1.5)	394 (17.1)
Miscellaneous	280 (6.6)	12 (0.6)	268 (11.6)

AJCC American Joint Committee on Cancer, ER estrogen receptor, PR progesterone receptor, SD standard deviation, SSRI selective serotonin reuptake inhibitor, TCA tricyclic antidepressant

^a Column percents may not add to 100 % due to rounding

Πίνακας 4. (Συνέχεια)

Η μέση διάρκεια χρήσης, μετά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού για όλα τα αντικαταθλιπτικά, ήταν οι 23 μήνες (Πίνακας 5), και ο μέσος χρόνος για την πρώτη χρήση ήταν οι 7,4 μήνες. Οι SSRIs ήταν η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη κατηγορία αντικαταθλιπτικών. Από όλα τα μεμονωμένα αντικαταθλιπτικά, η φλουοξετίνη και η τραζοδόνη ήταν οι δύο πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι παράγοντες.

	Number of users (%) ^a	Among users Median duration of use after diagnosis (months)
Any antidepressant	2,302 (54.6)	23.1
Selective serotonin reuptake inhibitors	1,498 (35.5)	18.7
Strong CYP2D6 inhibitors	1,245 (29.5)	13.8
Paroxetine	551 (13.1)	8.5
Fluoxetine	904 (21.4)	11.4
Weak/Moderate CYP2D6 inhibitors	579 (13.7)	12.0
Sertraline	301 (7.1)	10.0
Citalopram	337 (8.0)	9.3
Escitalopram	17 (0.4)	2.3
Fluvoxamine	3 (0.1)	35.0
Tricyclic antidepressants	1,128 (26.8)	6.7
Amitriptyline	408 (9.7)	5.9
Nortriptyline	537 (12.7)	3.5
Desipramine	72 (1.7)	5.4
Doxepin	206 (4.9)	3.8
Imipramine	135 (3.2)	6.4
Protriptyline	1 (0.02)	1.3
Miscellaneous antidepressants	1,099 (26.1)	6.8
Bupropion	261 (6.2)	6.5
Trazodone	785 (18.6)	4.4
Duloxetine	21 (0.5)	4.2
Mirtazapine	96 (2.3)	6.2
Nefazodone	11 (0.3)	6.3
Tranylcypromine	2 (0.1)	23.7
Venlafaxine	127 (3.0)	11.7

^a Categories of antidepressants are not mutually exclusive

Πίνακας 5. Συνταγές αντικαταθλιπτικών, που χορηγήθηκαν μετά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού σε δείγμα 4,216 γυναίκες (Chubak J, et al, 2016)

Συνολικά, η χρήση αντικαταθλιπτικών μετά από τη διάγνωση με καρκίνο του μαστού δε συσχετίστηκε με κίνδυνο επανεμφάνισης του όγκου (αναπροσαρμοσμένη HR: 1.16, 95% CI 0.94, 1.44), σε σύγκριση με τους μη χρήστες (Πίνακας 6) (Chubak J, et al, 2016). Το HR για αμφότερα τα SSRIs και τα TCA ήταν κοντά στο 1,0 και δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Η ανάμικτη χρήση αντικαταθλιπτικών συσχετίστηκε με ένα μη σημαντικό αυξημένο κίνδυνο, που ενδεχομένως προκλήθηκε από το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο αντικαταθλιπτικό σε αυτήν την περίπτωση την τραζοδόνη (προσαρμοσμένο HR: 1.76, 95%CI 1.06, 2.92). Παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος επανεμφάνισης της νόσου, μεταξύ των γυναικών που λαμβάνουν μόνο παροξετίνη (προσαρμοσμένο HR: 1,66; 95% CI 1.02, 2.71), αλλά όχι σε αυτές που λαμβάνουν μόνο φλουοξετίνη (προσαρμοσμένο HR:0,92; 95% CI 0,55, 1,53). Οι εκτιμήσεις κινδύνου αυξήθηκαν στους χρήστες σιταλοπράμης, αλλά βασίστηκαν σε μόνο τρία συμβάντα στην των ομάδα χρηστών.

Table 3 Risk of breast cancer recurrence in relation to the use of antidepressants after a diagnosis of early-stage breast cancer (Group Health, 1990–2008), *n* = 4,216

	Person-years	Number of recurrences	Recurrence rate per 1,000 person-years (95 % CI)	Unadjusted hazard ratio (95 % CI)	Adjusted* hazard ratio (95 % CI)
Overall	28,063	415	14.8 (13.4, 16.3)	–	–
No antidepressant use	15,662	228	14.6 (12.8, 16.6)	Reference	Reference
Any antidepressant use	12,401	187	15.1 (13.1, 17.4)	1.13 (0.93, 1.38)	1.16 (0.94, 1.44)
SSRI use					
Only—restriction	2,917	45	15.4 (11.5, 20.7)	1.05 (0.76, 1.45)	1.11 (0.79, 1.55)
Any—adjustment ^b	7,315	110	15.0 (12.5, 18.1)	1.11 (0.89, 1.38)	1.14 (0.88, 1.48)
Paroxetine only	790	18	22.8 (14.4, 36.2)	1.55 (0.96, 2.50)	1.66 (1.02, 2.71)
Fluoxetine only	1,235	18	14.6 (9.2, 23.1)	0.96 (0.60, 1.56)	0.92 (0.55, 1.53)
Sertraline only	255	3	11.8 (3.8, 36.5)	0.80 (0.26, 2.51)	0.88 (0.28, 2.76)
Citalopram only	183	3	16.4 (5.3, 51.0)	1.09 (0.35, 3.40)	1.60 (0.52, 4.92)
TCA use					
Only—restriction	3,096	45	14.5 (10.9, 19.5)	1.04 (0.76, 1.44)	0.96 (0.67, 1.38)
Any—adjustment ^b	6,527	93	14.2 (11.6, 17.5)	1.09 (0.87, 1.38)	1.04 (0.80, 1.35)
Amitriptyline only	1,057	14	13.2 (7.8, 22.4)	0.94 (0.55, 1.61)	0.89 (0.50, 1.60)
Nortriptyline only	834	13	15.6 (9.0, 26.8)	1.11 (0.63, 1.94)	0.99 (0.53, 1.85)
Miscellaneous antidepressant use					
Only—restriction	1,279	23	18.0 (12.0, 27.1)	1.27 (0.83, 1.95)	1.41 (0.89, 2.23)
Any—adjustment ^b	5,125	75	14.6 (11.7, 18.4)	1.12 (0.87, 1.44)	1.12 (0.83, 1.51)
Bupropion only	180	0	0	–	–
Trazodone only	899	19	21.1 (13.5, 33.1)	1.55 (0.97, 2.48)	1.76 (1.06, 2.92)

SSRI selective serotonin reuptake inhibitor, TCA tricyclic antidepressant, CI confidence interval

* All estimates are from separate models accounting for competing risks. Adjusted for age at diagnosis (18–49, 50–59, 60–69, 70–79, 80+ years), year of diagnosis (1990–1994, 1995–1999, 2000–2004, 2005–2008), American Joint Commission on Cancer stage (I, IIA, IIB), estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) status (ER+/PR+, ER+/PR–, ER–/PR+, ER–/PR–), primary treatment (mastectomy, breast-conserving surgery with radiation, breast-conserving surgery without radiation), chemotherapy treatment (yes, no), endocrine therapy (yes, no), body mass index (<18.5, 18.5–24.9, 25.0–29.9, 30.0–34.9, 35+ kg/m²), smoking in the year before diagnosis (current, past, never/unknown), menopausal status in the year before diagnosis (peri- or premenopausal, postmenopausal), and Charlson score (0, 1, 2+). Total number of participants in adjusted model was 3,979 due to exclusion of women with unknown ER/PR status or BMI in the year before diagnosis

^b Unexposed groups for these analyses, i.e., nonusers of specific antidepressants, are not given in this table

Πίνακας 6. Κίνδυνος επανεμφάνισης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που χορηγήθηκαν αντικαταθλιπτικά (Chubak J, et al, 2016)

Ο διάμεσος χρόνος για την έναρξη της ταμοξιφαίνης μεταξύ των χρηστών μη ταυτόχρονης χορήγησης ταμοξιφαίνης και αντικαταθλιπτικών ήταν μικρότερος, από ό,τι μεταξύ των χρηστών χορήγησης της ταμοξιφαίνης μόνο ή της ταυτόχρονης χρήσης ταμοξιφαίνης και αντικαταθλιπτικών (2,6, 3,7 και 3,9 μήνες αντίστοιχα). Η συνολική διάρκεια της χρήσης

ταμοξιφαίνης σε αυτές τις ομάδες ήταν παρόμοια (97, 94 και 98 μήνες αντίστοιχα). Όταν η ανάλυση περιορίστηκε στους χρήστες ταμοξιφαίνης, με ταυτόχρονη χρήση των περισσότερων αντικαταθλιπτικών, δε συσχετίστηκε με κίνδυνο υποτροπής (Πίνακας 7) (Chubak J, et al, 2016). Υπήρχε κάποια ένδειξη για μείωση αυτού του κινδύνου με ταυτόχρονη χρήση ασθενούς αναστολέα του CYP2D6 (προσαρμοσμένο HR: 0,51, 95% CI 0,16, 1,62) και αύξηση του κινδύνου με ταυτόχρονη χρήση παροξετινής (προσαρμοσμένο HR: 1,49; 95% CI 0.79, 2.83). Ωστόσο, αυτές οι εκτιμήσεις βασίστηκαν σε μόνο 6 και 16 συμβάντα στις ομάδες ταυτόχρονων χρηστών, αντίστοιχα. Για την φλουοξετίνη, ο κίνδυνος υποτροπής αυξήθηκε με μη ταυτόχρονη (προσαρμοσμένο HR: 2,21, CI: 1,04, 4,66) χρήση ταμοξιφαίνης, αλλά όχι με την ταυτόχρονη χρήση.

	Person-years	Number of recurrences	Recurrence rate per 1,000 person-years (95 % CI)	Adjusted hazard ratio (95 % CI) ^b
Any antidepressant				
Nonuser (tamoxifen only)	7,406	125	16.9 (14.1, 20.1)	Reference
Non-concurrent w/tamoxifen	799	12	15.0 (7.8, 26.2)	1.48 (0.75, 2.91)
Concurrent w/tamoxifen ^a	3,464	54	15.6 (11.7, 20.3)	0.90 (0.64, 1.37)
SSRIs				
Nonuser (tamoxifen only)	9,240	150	16.2 (13.7, 19.1)	Reference
Non-concurrent w/tamoxifen	651	12	18.4 (9.5, 32.2)	1.82 (0.92, 3.61)
Concurrent w/tamoxifen ^a	1,778	29	16.3 (10.9, 23.4)	1.10 (0.68, 1.79)
SSRI, Strong CYP2D6 inhibitor^c				
Nonuser	9,654	155	16.1 (13.6, 18.8)	Reference
Non-concurrent w/tamoxifen	585	11	18.8 (9.4, 33.7)	1.84 (0.91, 3.73)
Concurrent w/tamoxifen ^a	1,430	25	17.5 (11.3, 25.8)	1.15 (0.69–1.92)
SSRI, weak/moderate CYP2D6 inhibitor^d				
Nonuser (tamoxifen only)	10,881	184	16.9 (14.6, 19.5)	Reference
Non-concurrent w/tamoxifen	241	1	4.2 (0.1, 23.1)	0.43 (0.06, 3.15)
Concurrent w/tamoxifen ^a	547	6	11.0 (4.0, 23.9)	0.51 (0.16, 1.62)
Paroxetine				
Nonuser (tamoxifen only)	10,659	172	16.1 (13.8, 18.7)	Reference
Non-concurrent w/tamoxifen	340	3	8.8 (1.8, 25.8)	0.95 (0.30, 3.05)
Concurrent w/tamoxifen ^a	670	16	23.9 (13.6, 38.8)	1.49 (0.79, 2.83)
Fluoxetine				
Nonuser (tamoxifen only)	10,367	170	16.4 (14.0, 19.1)	Reference
Non-concurrent w/tamoxifen	459	11	24.0 (12.0–42.9)	2.21 (1.04, 4.66)
Concurrent w/tamoxifen ^a	843	10	11.9 (5.7, 21.8)	0.73 (0.34, 1.59)
TCA				
Nonuser (tamoxifen only)	9,451	153	16.2 (13.7, 19.0)	Reference
Non-concurrent w/tamoxifen	546	11	20.2 (10.1, 36.1)	1.26 (0.58, 2.74)
Concurrent w/tamoxifen ^a	1,672	27	16.2 (10.6, 23.5)	0.79 (0.48, 1.31)
Miscellaneous antidepressant				
Nonuser (tamoxifen only)	10,229	170	16.6 (14.2, 19.3)	Reference
Non-concurrent w/tamoxifen	412	10	24.3 (11.6, 44.7)	1.99 (0.90, 4.40)
Concurrent w/tamoxifen ^a	1,028	11	10.7 (5.3, 19.1)	0.74 (0.36, 1.52)

Restricted to 1,902 women using tamoxifen for ≥ 60 days and no prior aromatase inhibitor use

SSRI selective serotonin reuptake inhibitor, TCA tricyclic antidepressant, CI confidence interval, w with

^a Concurrent use ≥ 60 days

^b All estimates are from separate models accounting for competing risks. Censoring events were start of aromatase inhibitors, second primary breast cancer, death, Group Health disenrollment, and end of study follow-up. Adjusted for age at diagnosis (18–49, 50–59, 60–69, 70–79, 80+ years), year of diagnosis (1990–1994, 1995–1999, 2000–2004, 2005–2008), and American Joint Commission on Cancer stage

^c Paroxetine and fluoxetine

^d Sertraline, citalopram, fluvoxamine, and escitalopram

Πίνακας 7. Κίνδυνος επανεμφάνισης καρκίνου του μαστού στις οποίες συγχωρηούνται αντικαταθλιπτικά και ταμοξιφαίνη (Chubak J, et al, 2016)

Η χρήση των αντικαταθλιπτικών δε συσχετίστηκε με αύξηση της θνησιμότητας από τον καρκίνο του μαστού (προσαρμοσμένο HR: 95% CI 1.09, 95% CI 0.83, 1.43) (Πίνακας 8), ενώ αξίζει

να σημειωθεί ότι οι ερευνητές στη συγκεκριμένη επιδημιολογική μελέτη δε γνώριζαν το γενετικό προφίλ για το γονίδιο *CYP2D6* των ασθενών (Chubak J, et al, 2016).

	Person-years	Number of deaths due to breast cancer	Breast cancer mortality rate per 1,000 person-years (95 % CI)	Unadjusted hazard ratio (95 % CI)	Adjusted ^a hazard ratio (95 % CI)
Overall	29,900	264	8.8 (7.8, 10.0)	–	–
No use	16,724	145	8.7 (7.4, 10.2)	Reference	Reference
Any antidepressant use	13,176	119	9.0 (7.5, 10.8)	1.03 (0.81, 1.32)	1.09 (0.83, 1.43)
SSRI use					
Only—restriction	3,024	18	6.0 (3.7, 9.4)	0.85 (0.52, 1.40)	0.89 (0.52, 1.50)
Any—adjustment	7,714	70	9.1 (7.2, 11.5)	1.03 (0.78, 1.36)	1.14 (0.83, 1.56)
Paroxetine only	834	4	4.8 (1.8, 12.8)	0.76 (0.28, 2.08)	0.99 (0.35, 2.83)
Fluoxetine only	1,268	7	5.5 (2.6, 11.6)	0.82 (0.38, 1.77)	0.71 (0.30, 1.67)
Sertraline only	258	3	11.7 (3.8, 36.1)	1.98 (0.63, 6.26)	2.42 (0.83, 7.02)
Citalopram only	189	2	10.6 (2.6, 42.3)	1.69 (0.42, 6.89)	2.52 (0.57, 11.20)
TCA use					
Only—restriction	3,269	20	6.1 (3.9, 9.5)	0.92 (0.57, 1.49)	0.82 (0.48, 1.42)
Any—adjustment	7,035	65	9.2 (7.2, 11.8)	1.06 (0.80, 1.41)	1.04 (0.77, 1.43)
Amitriptyline only	1,101	5	4.5 (1.9, 10.9)	0.75 (0.30, 1.83)	0.71 (0.28, 1.81)
Nortriptyline only	889	6	6.7 (3.0, 15.0)	1.05 (0.46, 2.40)	0.81 (0.31, 2.08)
Miscellaneous antidepressant use					
Only—restriction	1,312	10	7.6 (4.1, 14.2)	1.22 (0.64, 2.34)	1.55 (0.79, 3.04)
Any—adjustment	5,407	43	8.0 (5.9, 10.7)	0.88 (0.63, 1.22)	0.92 (0.61, 1.38)
Bupropion only	180	1	5.6 (0.8, 39.5)	0.94 (0.13, 6.71)	1.70 (0.22, 13.10)
Trazodone only	929	6	6.5 (2.9, 14.4)	1.07 (0.47, 2.43)	1.25 (0.51, 3.00)

SSRI selective serotonin reuptake inhibitor, TCA tricyclic antidepressant, CI confidence interval

^a All estimates are from separate models. Adjusted for age at diagnosis (18–49, 50–59, 60–69, 70–79, 80+ years), year of diagnosis (1990–1994, 1995–1999, 2000–2004, 2005–2008), American Joint Commission on Cancer stage (I, IIA, IIB), estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) status (ER+/PR+, ER+/PR–, ER–/PR+, ER–/PR–), primary treatment (mastectomy, breast-conserving surgery with radiation, breast-conserving surgery without radiation), chemotherapy treatment (yes, no), endocrine therapy (yes, no), body mass index (<18.5, 18.5–24.9, 25.0–29.9, 30.0–34.9, 35+ kg/m²), smoking in the year before diagnosis (current, past, never/unknown), menopausal status in the year before diagnosis (peri- or premenopausal, postmenopausal), and Charlson score (0, 1, 2+). Total number of participants in adjusted model was 3,924 due to exclusion of women with unknown ER/PR status or BMI in the year before diagnosis

^b Unexposed groups for these analyses, i.e., nonusers of specific antidepressants, are not given in this table

Πίνακας 8. Κίνδυνος θανάτου από τον καρκίνο του μαστού μετά την πρώτη διάγνωση και πριν την επανεμφάνιση σε σχέση με τη χρήση αντικαταθλιπτικών (Chubak J, et al 2016)

Αξίζει να σημειωθεί ότι εκτός της ταμοξιφαίνης, πλέον το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας έχει στραφεί και σε άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες συστηματικών θεραπειών του καρκίνου του μαστού, οι οποίοι πιθανόν να διαδραματίζουν ρόλο στο δίπολο κατάθλιψης και καρκίνου του μαστού. Αρχικά όσα φάρμακα απαρτίζουν το σύνολο της ορμονοθεραπείας όπως η λετροζόλη, η αναστραζόλη, η ραλοξιφαίνη, καθώς μέσα από την κύρια δράση τους ως αντι-οιστρογόνα, έχουν και ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες μπορούν να επιδεινώσουν ή να προκαλέσουν καταθλιπτικά συμπτώματα. Επίσης φάρμακα της συμβατικής χημειοθεραπείας, που χρησιμοποιούνται στον καρκίνο του μαστού, ενδέχεται να συμβάλλουν στο πολύπλοκο αυτό φαινόμενο.

Σε συνδυασμό με τα παραπάνω ευρήματα των επιδημιολογικών μελετών, τα οποία σε κάποιες περιπτώσεις είναι και αντικρουόμενα μεταξύ τους, φαίνεται επιτακτική η ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης του ρόλου του γονιδίου *CYP2D6* τόσο όσον αφορά την ίδια τη θεραπεία του καρκίνου, όσο και στη δράση των αντικαταθλιπτικών και κυρίως τη συγχορήγησή τους στους ασθενείς.

3.2.9. Συμπληρωματική θεραπεία της κατάθλιψης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού

Όπως και στις υπόλοιπες περιπτώσεις ασθενών με κατάθλιψη, έτσι και στους ασθενείς με καρκίνο του μαστού, το πρώτο και πιο σημαντικό βήμα της θεραπείας είναι η έγκαιρη και σωστή διάγνωση της (Bennett S, et al, 2014). Αν και στη συγκεκριμένη περίπτωση η διάγνωση της κατάθλιψης, μπορεί να συγκαλυφθεί από τις ανεπιθύμητες παρενέργειες της θεραπείας της νόσου του καρκίνου αλλά και από την αναμενόμενη απόκριση των συναισθημάτων του ατόμου που νοσεί, οι επαγγελματίες υγείας είναι πλέον ευαισθητοποιημένοι και πληροφορημένοι πάνω στο θέμα αυτό και έτοιμοι να διαχειριστούν την κατάσταση.

Εκτός λοιπόν της φαρμακευτικής αγωγής σημαντικό ρόλο κατέχει και η ψυχολογική υποστήριξη των ασθενών (Fradelos EC, et al, 2017). Οι ιατροί αρχικά μπορούν να παραπέμψουν τους ασθενείς σε ψυχίατρο ή/και σε ψυχολόγο. Παράλληλα το οικογενειακό και φιλικό περιβάλλον, οφείλει να ενημερώνεται και να εκπαιδεύεται ακόμα πάνω στο ζήτημα και να συμβάλλει έτσι ουσιαστικά στην ψυχολογική υποστήριξη αλλά και την ίδια τη θεραπεία της κατάθλιψης.

Σημαντική βοήθεια παρέχουν και οι οργανωμένες ομάδες και οι διάφοροι σύλλογοι που έχουν συσταθεί από ανθρώπους που νοσούν από νεοπλασματική ασθένεια ή από κατάθλιψη και τις οικογένειες τους. Εκεί, πέρα της ψυχολογικής υποστήριξης, παρέχεται και οικονομική βοήθεια στους ασθενείς και ίσως το πιο σημαντικό, η αίσθηση του ότι ανήκουν σε μια ομάδα, γεγονός το οποίο από μόνο του είναι ικανό να βοηθήσει ουσιαστικά στη συναισθηματική αποκατάσταση των ασθενών.

Παράλληλα υπάρχουν και εναλλακτικοί τρόποι αντιμετώπισης της κατάθλιψης, τους οποίους μπορούν να εφαρμόσουν οι ίδιοι οι ασθενείς, μέσα στην καθημερινότητα τους (ACS, 2020). Η ήπια σωματική άσκηση, η σωστή διατροφή, η αποφυγή του αλκοόλ, ο διαλογισμός, η αρωματοθεραπεία κ.α. πάντα σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική θεραπεία και την ψυχοθεραπεία, φαίνεται να έχουν ευεργετικές επιπτώσεις στους ασθενείς.

ABSTRACT

Breast cancer remains by far the most common cancer affecting women worldwide, with an estimated 25% incidence rate among all female cancers. This disturbing figure is somehow mitigated by the increasing survival rates of patients with breast cancer, which are attributed mostly to improvements in diagnosis and treatment. However diagnosis and treatment of breast cancer are still associated with a negative stigma.

Depression is more than just a low mood - it's a serious condition that affects physical and mental health. It can affect a person's thoughts, behavior, feelings, and sense of well-being. The encouraging news is that there is a range of treatments, well trained health professionals and services available to help patients with depression.

Depression is common in cancer patients, and this often remains undetected and untreated. The diagnosis and treatment of depression can improve the patients' quality of life, their adherence to therapy recommendations, and the illness experience, all of which may affect survival outcomes.

Several studies have addressed topics related to the occurrence of depression in breast cancer: depression might be a complication of cancer, a direct consequence of physical suffering, or a co-morbid condition between two disorders commonly reported in the general population. Chemotherapy, including long-term prophylaxis with tamoxifen, might be associated with a higher risk of developing depressive symptoms and cognitive dysfunctions. Moreover, depressive symptomatology might interfere with patients' compliance with cancer treatment.

The importance of accurate diagnosis and treatment of depression in patients with breast cancer is well acknowledged. Although there is accumulated knowledge the recent years, several questions on treatment strategies remain unanswered.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του μαστού παραμένει μακράν ο πιο συνηθισμένος καρκίνος, που επηρεάζει τις γυναίκες παγκοσμίως, με εκτιμώμενο ποσοστό εμφάνισης 25% ανάμεσα σε όλους τους καρκίνους των γυναικών. Αυτή η ανησυχητική εικόνα μετριάζεται κάπως από τα αυξανόμενα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο του μαστού, τα οποία αποδίδονται κυρίως στη βελτίωση της διάγνωσης και της θεραπείας. Ωστόσο, η διάγνωση και η θεραπεία του καρκίνου του μαστού εξακολουθούν να συνοδεύονται από ένα αρνητικό κοινωνικό στίγμα.

Η κατάθλιψη είναι κάτι περισσότερο από μια άσχημη διάθεση - είναι μια σοβαρή κατάσταση, που επηρεάζει τη σωματική και ψυχική υγεία. Μπορεί να επηρεάσει τις σκέψεις, τη συμπεριφορά, τα συναισθήματα και την ευεξία ενός ατόμου. Τα ενθαρρυντικά νέα είναι ότι υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπείες, καλά εκπαιδευμένοι επαγγελματίες υγείας και υπηρεσίες, στη διάθεση των ασθενών με κατάθλιψη.

Η κατάθλιψη είναι συχνή σε ασθενείς με καρκίνο, που συχνά παραμένει αδιάγνωστη και οι ασθενείς δεν λαμβάνουν θεραπεία. Η διάγνωση και θεραπεία της κατάθλιψης στον καρκίνο μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ασθενών, την προσήλωσή τους στη θεραπευτική αγωγή και την ίδια την εμπειρία της ασθένειας, που μπορεί τελικά να επηρεάσουν τα ποσοστά επιβίωσης.

Αρκετές ερευνητικές μελέτες έχουν ασχοληθεί με θέματα σχετικά με την εμφάνιση κατάθλιψης στον καρκίνο του μαστού: η κατάθλιψη μπορεί να είναι μια επιπλοκή του καρκίνου, άμεση συνέπεια της σωματικής ταλαιπωρίας ή συνυπάρχουσα κατάσταση μεταξύ δύο διαταραχών, που συνήθως αναφέρονται στον γενικό πληθυσμό. Η χημειοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας προφύλαξης με ταμοξιφαίνη, μπορεί να σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καταθλιπτικών συμπτωμάτων και γνωστικών δυσλειτουργιών. Επιπλέον, η καταθλιπτική συμπτωματολογία μπορεί να επηρεάσει τη συμμόρφωση των ασθενών με τη θεραπεία του καρκίνου.

Η σημασία της διάγνωσης και θεραπείας της κατάθλιψης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού είναι ευρέως αναγνωρισμένη. Ωστόσο, παρ' ότι έχουν συγκεντρωθεί πολλές νέες γνώσεις τα τελευταία χρόνια, παραμένουν αναπάντητα αρκετά ερωτήματα σχετικά με τις στρατηγικές θεραπείας, που πρέπει να ακολουθούνται.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ACS. 2019-2020. *Breast Cancer: Facts and Figures 2019-2020.* 2020.

Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. 2017. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res.* 2017, 50, σ. 33.

Allred. 2010. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010, pp. 134-138.

Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. 2014. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2014, 144, pp. 1-10.

Argyri K, Dionysiou D, Stamatakis G, 2012. Modeling the interplay between pathological angiogenesis and solid tumor growth: the antiangiogenic treatment effect. In *Stamatakis G. and Dionysiou D., (Eds): Proc. 2012 5th Int. Adv. Res. Workshop on silico oncology and cancer investigation. The tumor project workshop (IARWISOCI).* 2012.

Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM. 2015. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. *Biochim Biophys Acta.* 2015, 1856, pp. 73-85.

Barrera I, Spiegel D. 2014. Review of psychotherapeutic interventions on depression in cancer patients and their impact on disease progression. *Int Rev Psychiatry.* 2014, 26, pp. 31-43.

Bassuk SS, Manson JE. 2015. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes. *Ann Epidemiol.* 2015, 25, pp. 193-200.

Bennett S, Thomas AJ. 2014. Depression and dementia: cause, consequence or coincidence? *Maturitas.* 2014, 73, pp. 184-90.

Bertrand KA, Scott CG, Tamimi RM. 2015. Dense and nondense mammographic area and risk of breast cancer by age and tumor characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015, 24, pp. 798-809.

Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L. 2016. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nature Rev Clin Oncol.* 2016, 13, pp. 674-690.

Blows FM, Driver KE, Schmidt MK. 2010. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med.* 2010, 7.

Boughey JC, Attai DJ, Chen SL. 2016. Contralateral Prophylactic Mastectomy (CPM) Consensus Statement from the American Society of Breast Surgeons: Data on CPM Outcomes and Risks. *Ann Surg Oncol.* 2016, 23, pp. 3100-3105.

Brinton LA, Scoccia B, Moghissi KS. 2014. Long-term relationship of ovulation-stimulating drugs to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014, 23, pp. 584-593.

- Britt K, Ashworth A, Smalley M. 2007.** Pregnancy and the risk of breast cancer. *Endocrine-related Cancer*. 2007, 14, pp. 907-933.
- Burstein HJ, Temin S, Anderson H. 2014.** Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2014, 32, pp. 2255-2269.
- Cancer, Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast. 2001.** Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001, 358, pp. 1389-1399.
- Cao Y, Hou L, Wang W. 2016.** Dietary total fat and fatty acids intake serum fatty acids and risk of breast cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer*. 2016, 138, pp. 1894-1904.
- Carey LA, Dees EC, Sawyer L. 2007.** The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*. 2007, 13, pp. 2329-2334.
- Cheang MC, Martin M, Nielsen TO. 2015.** Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. *Oncologist*. 2015, 20, pp. 474-482.
- Chlebowski RT, Anderson GL. 2011.** The influence of time from menopause and mammography on hormone therapy-related breast cancer risk assessment. *J Natl Cancer Inst*. 2011, 103, pp. 284-285.
- Chlebowski RT, Manson JE, Anderson GL. 2013.** Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Natl Cancer Inst*. 2013, 105, pp. 526-535.
- Chubak J, Bowles E, Yu O, Buist D, Fujii M, Boudreau D. 2016.** Breast cancer recurrence in relation to antidepressant use. *Cancer Causes & Control*. 2016, 27, pp. 125-136.
- Chubak J, Boudreau D, Wirtz H, McKnight B, Weiss N. 2013.** Threats to validity of nonrandomized studies of postdiagnosis exposures on cancer recurrence and survival. *J Natl Cancer Inst*. 2013, 102, pp. 1456-1462.
- Cronin KA, Miglioretti DL, Krapcho M. 2009.** Bias associated with self-report of prior screening mammography. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009, 18, pp. 1699-1705.
- Dall GV, Britt KL. 2017.** Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk. *Front Onco*. 2017, 17, p. 10.
- Dieci MV, Orvieto E, Dominici M, Conte P, Guarneri V. 2014.** Rare breast cancer subtypes: histological, molecular, and clinical peculiarities. *Oncologist*. 2014, 19, pp. 805-813.
- Driot D, Bismuth M, Maurel A, Soulie-Albouy J, Birebent J, Oustric S, Dupouy J. 2017.** Management of first depression or generalized anxiety disorder episode in adults in primary care: A systematic metareview. *Presse Med*. 2017, 46, pp. 124-1138.

- Dusetzina SB, Alexander GC, Freedman RA, Huskamp HA, Keating NL. 2012.** Trends in co-prescribing of antidepressants and tamoxifen among women with breast cancer, 2004–2010. *Breast Cancer Res Treat.* 2012.
- Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. 2015.** Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015, 149, pp. 569-575.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FG, Trotti A. 2010.** *Cancer Staging Manual.* New York : Springer, 2010.
- Emaus MJ, Peeters PH, Bakker MF. 2016.** Vegetable and fruit consumption and the risk of hormone receptor-defined breast cancer in the EPIC cohort. *Am J Clin Nutr.* 2016, 103, pp. 168-177.
- Erbas B, Provenzano E, Armes J, Gertig D. 2006.** The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a review. *Breast Cancer Res.* 2006, Vol. 97, pp. 135-144.
- Eusebi V, Feudale E, Foschini MP. 1994.** Long-term follow-up of in situ carcinoma of the breast. *Seminars in Diagn Path.* 1994, 11, pp. 223-235.
- Fann JR, Thomas-Rich AM, Katon WJ. 2008.** Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008, 30, pp. 112-126.
- Faupel-Badger JM, Arcaro KF, Balkam JJ. 2013.** Postpartum remodeling, lactation, and breast cancer risk: summary of a National Cancer Institute-sponsored workshop. *J Natl Cancer Inst.* 2013, 105, pp. 166-174.
- Fisch MJ, Zhao F, Manola J, Miller AH, Pirl WF, Wagner LI. 2015.** Patterns and predictors of antidepressant use in ambulatory cancer patients with common solid tumors. *Psycho Oncol.* 2015, 24, pp. 523–532.
- Fradelos EC, Papathanasiou IV, Veneti A. 2017.** Psychological distress and resilience in women diagnosed. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017, 18, pp. 2545-2550.
- Francis A, Thomas J, Fallowfield L. 2015.** Addressing overtreatment of screen detected DCIS; the LORIS trial. *Eur J Cancer.* 2015, 51, pp. 2296-2303.
- Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Diver WR, Hannan LM, Thun MJ. 2013.** Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2013, 105, pp. 515-525.
- Green J, Cairns BJ, Casabonne D, Wright FL, Reeves G, Beral V. 2011.** Height and cancer incidence in the Million Women Study prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *Lancet Oncol.* 2011, 12, pp. 785-794.
- Gujral S, Aizenstein H, Reynolds CF 3rd, Butters MA, Erickson KI. 2017.** Exercise effects on depression: Possible neural mechanisms. *Gen Hosp Psychiatry.* 2017, 49.

- Haas JS, Hill DA, Wellman RD. 2016.** Disparities in the use of screening magnetic resonance imaging of the breast in community practice by race, ethnicity, and socioeconomic status. *Cancer*. 2016, 122, pp. 611-617.
- Haque R, Ahmed SA, Inzhakova G. 2012.** Impact of breast cancer subtypes and treatment on survival: an analysis spanning two decades. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012, 21, pp. 1848-1855.
- Hildebrand JS, Gapstur SM, Campbell PT, Gaudet MM, Patel AV. 2013.** Recreational physical activity and leisure-time sitting in relation to postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013, 22, pp. 1906-1912.
- Hofvind S, Ursin G, Tretli S, Sebuodegard S, Moller B. 2013.** Breast cancer mortality in participants of the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer*. 2013, 119, pp. 3106-3112.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M. 2016.** SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014. 2016.
- Hughes KS, Schnaper LA, Berry D. 2004.** Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004, 351, pp. 971-977.
- Irrarázaval O ME, Gaete G L. 2016.** [Antidepressants agents in breast cancer patients using tamoxifen: review of basic and clinical evidence]. *Rev Med Chil*. 2016, 144, pp. 1326-1335.
- Jung S, Wang M, Anderson K. 2016.** Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: in a pooled analysis of 20 studies. *Int J Epidemiol*. 2016, 45, pp. 916-928.
- Kalinowska S, Nitsch K, Duda P, Trzeźniowska-Drukała B, Samochowiec J. 2013.** Depression in children and adolescents -symptoms, etiology, therapy. *Ann Acad Med Stetin*. 2013, 59, pp. 32-36.
- Keegan TH, Kurian AW, Gali K. 2015.** Racial/ethnic and socioeconomic differences in short-term breast cancer survival among women in an integrated health system. *Amer J Public Health*. 2015, 105, pp. 938-946.
- Kerlikowske K, Shepherd J, Creasman J, Tice JA, Ziv E, Cummings SR. 2005.** Are breast density and bone mineral density independent risk factors for breast cancer? *J Natl Cancer Inst*. 2005, 97, pp. 368-374.
- Keum N, Greenwood DC, Lee DH. 2015.** Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst*. 2015, 107.
- Key TJ, Appleby PN, Reeves GK. 2013.** Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol*. 2013, 14, pp. 1009-1019.
- King R, 2000.** *Cancer Biology*. 2. s.l. : Essex : Pearson Education, 2000.

- Konstandi M, Johnson E, Lang M, 2014.** Consequences of psychophysiological stress on cytochrome P450-catalyzed drug metabolism. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2014
- La Vecchia C, Giordano SH, Hortobagyi GN, Chabner B. 2011.** Overweight, obesity, diabetes, and risk of breast cancer: interlocking pieces of the puzzle. *Oncologist*. 2011, 16, pp. 726-729.
- Lambertini M, Santoro L, Del Mastro L. 2016.** Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Treat Rev*. 2016, 49, pp. 65-76.
- Lemperiere T, Feline A. 1995.** Εγχειρίδιο Ψυχιατρικής Ενηλίκων. Στοιχεία κοινωνικής ψυχιατρικής και εφαρμογές της στην Ελλάδα. Εκδόσεις Παπαζήση. 1995
- Li CI, Beaber EF, Tang MT, Porter PL, Daling JR, Malone KE. 2012.** Effect of depo-medroxyprogesterone acetate on breast cancer risk among women 20 to 44 years of age. *Cancer Res*. 2012, 72, pp. 2028-2035.
- Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, Marchio C, ReisFilho JS. 2010.** Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. *Histopathology*. 2010, 57, pp. 71-192.
- Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. 2016.** Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update . *J Clin Oncol*. 2016.
- Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. 2015.** Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015, 154, pp. 213-224.
- Malliou S, 2006.** History of mastectomy. *Archives of Hellenic Medicine*. 2006, 23, pp. 260-278.
- Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. 2005.** Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005, 97, pp. 188-194.
- McCaughan E, Parahoo K, Hueter I, Northouse L, Bradbury I. 2017.** Online support groups for women with breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017, 10.
- Miller KD, Siegel RL, Lin CC. 2016.** Cancer treatment and survivorship statistics. *CA Cancer J Clin*. 2016, 66, pp. 271-289.
- Mondimore F, 2005.** Kraepelin and manic-depressive insanity: An historical perspective. *International Review of Psychiatry*. 2005, Volume 17, pp 49-52.
- Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. 2015.** Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015, 12, pp. 227-238.
- Mukherjee. 2011.** *The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer*. Reprint. New York : s.n., 2011.
- Nelson HD, Walker M, Zakher B, Mitchell J. 2012.** Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendations. *Ann Intern Med*. 2012, 157, pp. 104-113.

- Nelson HD, Zakher B, Cantor A. 2012.** Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012, 156, pp. 635-648.
- Nichols HB, Berrington de Gonzalez A, Lacey JV, Jr., Rosenberg PS Anderson WF. 2011.** Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. *J Clin Oncol.* 2011, 29, pp. 1564-1569.
- Pagani O, Regan MM, Walley BA. 2014.** Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2014, 371, pp. 107-118.
- Perou CM, Borresen-Dale AL. 2011.** Systems biology and genomics of breast cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011, 3.
- Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ. 2008.** Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. *Radiology.* 2008, 246, pp. 376-383.
- Pizot C, Boniol M, Mullie P. 2016.** Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer.* 2016, 52, pp. 138-154.
- Regan MM, Leyland-Jones B, Bouzyk M. 2012.** CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the Breast International Group 1-98 Trial. *J Nat Cancer Inst.* 2012, 104, pp. 441-451.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J. 2005.** Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005, 353, pp. 1673-1684.
- Russell, Peter J. 2006.** *iGenetics: A Mendelian Approach.* New York : Pearson, 2006. Vol. 2.
- Sadock B, Sadock V, Ruiz P. 2009.** Kaplan and Sadock's: Comprehensive Textbook of Psychiatry. 2009. *Lippincott Williams and Wilkins's.* 2009
- Sadock B, Sadock V, Ruiz P. 2014.** Kaplan and Sadock's: Synopsis of Psychiatry. *Lippincott Williams and Wilkins's.* 2014
- Sanders ME, Schuyler PA, Dupont WD, Page DL. 2005.** The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. *Cancer.* 2005, 103, pp. 2481-2484.
- Saslow D, Boetes C, Burke W. 2007.** American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin.* 2007, 57, pp. 75-89.
- Sebastien Antonia, Jacques Ferlaya, Isabelle Soerjomatarama, Ariana Znaora, Ahmedin Jemalb, Freddie Braya. 2017.** Sebastien Antonia, Jacques Ferlaya, Isabelle Soerjomatarama, Ariana Znaora, Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *European Urology.* 2017, 71, pp. 96-108.
- Shah C, Tendulkar R, Smile T. 2016.** Adjuvant Radiotherapy in Early-Stage Breast Cancer: Evidence-Based Options. *Ann Surg Oncol.* 2016, 23, pp. 3880-3890.

- Sotelo JL, Musselman D, Nemeroff C. 2014.** The biology of depression in cancer and the relationship between depression and cancer progression. *Int Rev Psychiatry*. 2014, 26, pp. 16-30.
- Souza FH, Wendland EM, Rosa MI, Polanczyk CA. 2013.** Is full-field digital mammography more accurate than screen-film mammography in overall population screening? A systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2013.
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF. 2015.** Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015, 373, pp. 2005-2014.
- Stearns V, Johnson MD, Rae JM, Morocho A, Novielli A, Bhargava P, Hayes DF, Desta Z, Flockhart DA. 2003.** Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst*. 2003, 95, pp. 1758–1764.
- Stevens RG, Brainard GC, Blask DE, Lockley SW, Motta ME. 2014.** Breast cancer and circadian disruption from electric lighting in the modern world. *CA Cancer J Clin*. 2014, 64, pp. 207-218.
- Tagliafico AS, Calabrese M, Mariscotti G. 2016.** Adjunct Screening With Tomosynthesis or Ultrasound in Women With Mammography-Negative Dense Breasts: Interim Report of a Prospective Comparative Trial. *J Clin Oncol*. 2016.
- Tamimi RM, Colditz GA, Hazra A. 2012.** Traditional breast cancer risk factors in relation to molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012, 31, pp. 159-167.
- Tamimi RM, Spiegelman D, Smith-Warner SA. 2016.** Population Attributable Risk of Modifiable and Nonmodifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer. *Am J Epidemiol*. 2016, 184, pp. 884-893.
- Titus-Ernstoff L, Hatch EE, Hoover RN. 2001.** Long-term cancer risk in women given diethylstilbestrol (DES) during pregnancy. *Br J Cancer*. 2001, 84, pp. 126-133.
- Travis LB, Hill DA, Dores GM. 2003.** Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA*. 2003, 290, pp. 465-475.
- Triantafyllidou O, Vlachos IS, Apostolou P, Konstantopoulou I, Grivas A, Panopoulos C, Dimitrakakis C, Kassinis D, Loghis C, Bramis I, Vlahos N, Yannoukakos D, Fostira F. 2015.** Epidemiological and clinicopathological characteristics of BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer patients in Greece. *J BUON*. 2015, 20, pp. 978-984.
- Tung N, Lin NU, Kidd J. 2016.** Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016, 34, pp. 1460-1468.
- Turnbull C, Rahman N. 2008.** Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. *Ann Rev Genomics Hum Genet*. 2008, 9, pp. 321-345.
- Watson. 2007.** *Recombinant DNA, Genes and Genomes-A Short Course*. 3. New York : W.H. Freeman and Company, 2007.

- Wazir U, Wazir A, Wells C, Mokbel K. 2016.** Pleomorphic lobular carcinoma in situ: Current evidence and a systemic review. *Oncol Lett.* 2016, 12, pp. 4863-4868.
- Wegrzyn LR, Tamimi RM, Rosner BA. 2017.** Rotating night shift work and risk of breast cancer in the Nurses' Health Studies. *Amer J Epidemiol.* 2017.
- Wiren S, Haggstrom C, Ulmer H. 2014.** Pooled cohort study on height and risk of cancer and cancer death. *Cancer Causes Control.* 2014, 25, pp. 151-159.
- Yildiz A, Guleryuz S, Pauler Ankerst D, Ongür D, Renshaw P, 2008.** Protein kinase C inhibition in the treatment of mania: a double-blind, placebo-controlled trial of tamoxifen. *JAMA Psychiatry.* 2008.
- Zacharaki E, Stamatakos G, Nikita K, Uzunoglu N, 2004.** Simulating growth dynamics and radiation response of avascular tumour spheroids Model validation in the case of an EMT6/Ro multicellular spheroid. *Computer Methods and Programs in Biomedicine.* 2004 vol.76, no.3, pp.193-206.
- Αθανάτου Ε, 2002.** Παθολογική και χειρουργική κλινική νοσηλευτική. Αθήνα 2002.
- Χανιώτης Ι, Δημήτριος, Ι, 2002.** Νοσολογία Παθολογία. Τόμος Α', Εκδόσεις Λίτσας, 2002.